QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 05-79788

54 **TÍTULO** N-ARILHETEROCICLOS SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN, Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 207/14 A61K 31/33 A61P 9/10

71 **SOLICITANTE** AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO FRANKFURT AM MAIN, ALEMANIA

74 **APODERADO** LUIS PATIÑO CEYVA

22 **BOGOTÁ, D C,** 11 DE AGOSTO DE 2005

(FORMA P 10)

1
805

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079788 00000000 Folios: 005
Fecha (AMD): 2005-08-11 16:51:59
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2698 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-09-2005

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

SOLICITANTE (71)	Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** Dirección: Brüningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: SCHWINK Lothar Dirección: Am Hintertor 2, Nacionalidad o Domicilio: 35260 Stadtallendorf, Alemania	

Ver Folio 333

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/001342 Fecha Febrero 13 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/072025 A2 Fecha August 26 de 2004

⑥ **Titulo (54)** N-ARILHETEROCICLOS SUSTITUIDOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN, Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 207/14 A61K31/33 ; A61P3/10.

PRIORIDAD:	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Alemania	Febrero 14, 2003	103 06 250.5

⑨ **Comprobante de pago No. 05 – 59,716 Fecha Agosto 9 de 2005**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional 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.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Luis Patiño Leyva
Solicitante

Oficio N°:

REFERENCIA:

Radicación PCT N°	05-79788
Trámite	011
Evento	001
Actuación	379
Folios	001

Me refiero a su escrito de fecha 04 de julio del presente año, radicado bajo el N° 05-079788-00003-0000, relacionada con la modificación a la solicitud en trámite, concretamente el cambio de nombre de la sociedad Aventis Pharma Deutschland GmbH., por el de Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Sobre el particular le informo, que para poder efectuar tal modificación es necesario que allegue el documento de poder conferido por la sociedad Sanofi-Aventis Deutschland GmbH., con su respectivo certificado de existencia y representación legal debidamente legalizados de conformidad con lo dispuesto por los artículos 65 y 259 del Código de Procedimiento Civil, o en su defecto, debidamente apostillados.

Lo anterior en razón a que no fueron anexados a los demás documentos que soportan dicha solicitud.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del mismo Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, atienda el requerimiento aquí señalado.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,_____.

202021

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
STENGELIN Siegfried	Sachsenring 27,	65817 Eppstein, Alemania
GOSSEL Matthias	Im Lorsbachtal 17a,	65719 Hofheim, Alemania
BÖHME Thomas	Höngestr. 49,	65428 Rüsselsheim, Alemania
HESSLER Gerhard	Im Langgewann 53,	65719 Hofheim, Alemania
STAHL Petra	Pestalozzistr. 16,	60385 Frankfurt, Alemania
GRETZKE Dirk	Kaulbachstr. 57,	60596 Frankfurt, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/371.

Copia formulario PCT/IPEA/401 correspondiente a la petición de Examen Preliminar Internacional, Capítulo II.

Copia formulario PCT/301 correspondiente a la notificación de recibo de la copia de archivo.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia formulario PCT/IB/332 correspondiente a información relativa a la notificación de la elección de oficinas elegidas.

Forma PCTIB308 correspondiente a la notificación informando al solicitante de la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

Copia formulario 402.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05[illegible] [illegible]
Fecha (AMD): 2005-08-11 16:51:59 Folios: 9[illegible]
Tramite : 911 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 7020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 59,716
FECHA : AGOSTO 9 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
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240191	09/08/2005	2,215,000.00

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

Titular: Aventis Pharma Deutschland GMBH
Ref- 57394

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

G. H LLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

domiciled in

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with comercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and explicitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombro(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren convenientes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hagan en mi (nuestro beneficio).

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre cualquier actuación, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones, nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

al 11 de Febrero de 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s) Firma(s)
- Prokurist -

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies; that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany

in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19

El Infrascrito Cónsul de España hace constar que la copia que antecede es fiel reproducción del original que se le ha presentado.

26 NOV. 2003

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me - have signed this document.

- persönlich bekannt - werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according to the Commercial Register which has been inspected by the Notary Public today as Prokurist is entitled to j intly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company in legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma berechtigt ist.

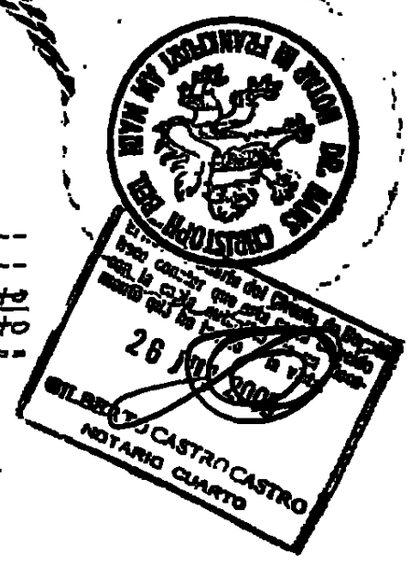
Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141,32, 45 KostO	DM 20,--
Gebühr § 150 I KostO	DM 20,--
16% Mehrwertsteuer	DM 6,40
	DM 46,40

N o t a r



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Dr. Hans Christoph Beil und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS FRANKFURT AM MAIN

Schlitz

El Notario Cuarto del Colegio de Madrid hace constar que esta copia coincide con la copia auténtica que ha tenido a la vista. En dos de [illegible] 2000

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

8 X

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA
EN FRANKFURT AM MAIN

C E R T I F I C A

Qu el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina C nsular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fisch r, qui nes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000

Marcela Rodriguez

MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

CONSULADO DE COLOMBIA
FRANKFURT

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 7.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

137357

El Notario Cuarto del Circuito de Bogotá, D.C. hace constar que esta copia fotostática es igual a la copia auténtica que se tuvo a la vista.

26 JUL 2000

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 A 10: 20

JEFE DE LEGALIZACIONES

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

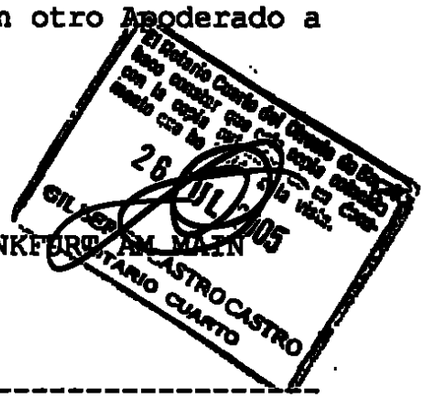
1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000



DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----------(continúa en la 2ª página)----------

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

DR: HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional (Firma y Sello Oficial)

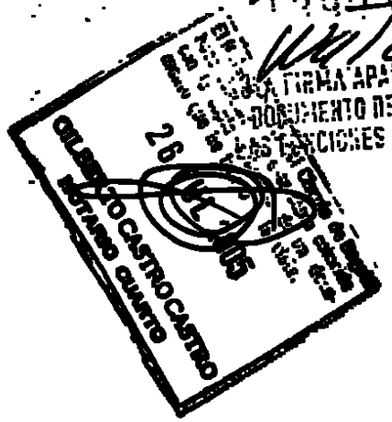
El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 9433 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

120038

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2020 MAR 23

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

10
11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,

LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

En Bogotá, D. C. 24 FEB 2004 ante mí

Compareció GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO

identificado con la cédula de ciudadanía No. 2878023

con T.P. 5903 C.S.J.

de BOGOTA

Que la (s) firma (s) que aparece (n) en el presente documento es (son) auténtica (s) y la constancia de (los) folio (s) que contiene (n).

GILBERTO CASTRO CUESTO
NOTARIO CUARTO

(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
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072025 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001342

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Februar 2004 (13.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 06 250.5 14. Februar 2003 (14.02.2003) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; 65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: SCHWINK, Lothar; Am Hintertor 2, 35260 stadtallendorf (DE). STENGELIN, Siegfried; Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE). GOSSEL, Matthias; Im Lorsbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE). BÖHME, Thomas; Hängenstr. 49, 65428 Rüsselsheim (DE). HESSLER, Gerhard; Im Langgewann 53, 65719 Hofheim (DE). STAHL, Petra; Pestalozzistr. 16, 60385 Frankfurt (DE). GRETZKE, Dirk; Kaulbachstr. 57, 60596 Frankfurt (DE).

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, 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.

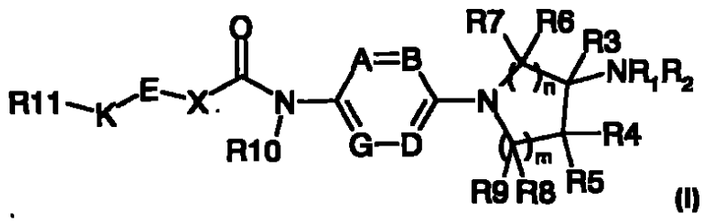
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,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

Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED N-ARYLHETEROCYCLES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE N-ARYLHETEROZYKLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to N-arylheterocycles and the physiologically-acceptable salts and physiologically-functional derivatives thereof. Compounds of formula (I), where the groups have the given meanings, the N-oxides and the physiologically-acceptable salts and methods for production thereof are disclosed. The compounds are suitable as anorectics for example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.

WO 2004/072025 A2

WO 2004/072025 A2

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.

APD62429PC

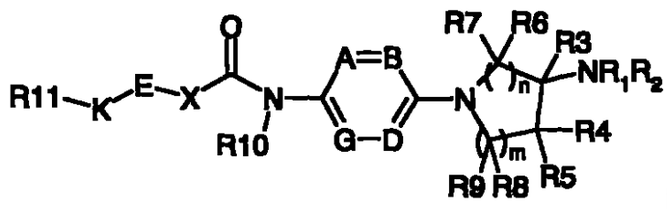
Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits den hier beschriebenen N-Arylheterozyklen in ihrer Gesamtstruktur ähnliche Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung im Stand der Technik beschrieben. So beschreibt z. B. WO 00/35454 Ureido substituierte Phenylpiperidine und –pyrrolidine als Mittel zur Behandlung von Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten. Acylamido substituierte Phenylpyrrolidine werden in WO 02/042271 zur Behandlung von Diabetes, Obesitas und Lipidstoffwechselkrankheiten vorgeschlagen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Obesitas und Diabetes geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$-R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl,

CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$-R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_2-C_8)-Alkenyl, CO-(C_2-C_8)-Alkinyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_p$-(C_1-C_4)-alkyl, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl, CO(R33);
oder

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R93), N(R82)(R83), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), $CO(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$(R41) und COOH enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder

R34 und R35 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-Alkyl;

R80, R81, R93 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenly, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;

R82, R83 oder R82 und R83 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl; optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1

weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl,
oder
R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
oder
die Gruppen A und B oder die Gruppen D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest, so dass sich insgesamt ein bicyclisches System ergibt;

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47, R49

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

R84, R85 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R86 H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

x 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, CO, C≡C, eine Gruppe der Formel -$(CR87R88)_Y$-, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR87R88)- durch Y ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt;

Y O, S, N(R89);

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

R87, R88 unabhängig voneinander H, (C_1-C_4)-Alkyl, wobei R87 und R88 in den y Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können;

y 2, 3, 4, 5, 6;

R89 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

E 3-14 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R57 und R58, R59 und R60
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, C=C, eine Gruppe der Formel $-(CR90R91)_z-$, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR90R91)- durch Z ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt;

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

Z O, S, N(R92), CO, SO, SO_2;

R90, R91 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-Alkyl, wobei R90 und R91 in den z Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können;

z 2, 3, 4, 5, 6;

R92 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3, SCF_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

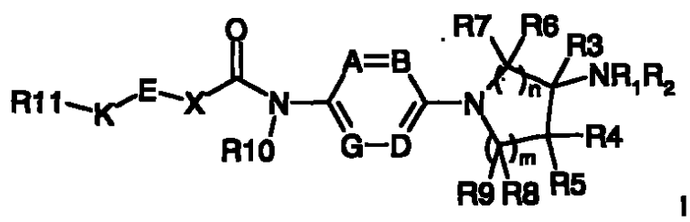
R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung daher Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CH_2)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_2-C_8)-Alkenyl, CO-(C_2-C_8)-Alkinyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_p$-(C_1-C_4)-alkyl, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden

sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, $(C_1$-$C_8)$-Alkyl, O-$(C_1$-$C_8)$-Alkyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_0$-$C_8)$-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO$(C_1$-$C_8)$-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, $(C_1$-$C_8)$-Alkyl, O-$(C_1$-$C_8)$-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32

unabhängig voneinander H, $(C_1$-$C_8)$-Alkyl;

R18 H, $(C_1$-$C_8)$-Alkyl, CO$(C_1$-$C_8)$-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-$(C_1$-$C_8)$-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), $CO(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$(R41) und COOH enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff,

Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-8 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C;

v 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86, R87, R88, R89, R90, R91, R92 und R93 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird insbesondere eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Unter einem „Tricyclus" werden Strukturen mit 3 Ringen verstanden, die durch mehr als eine Bindung miteinander verbunden sind. Beispiele solcher Systeme sind kondensierte Systeme mit 3 Ringen und Spirocyclen mit ankondensiertem Ringsystem.

In dem Fall, dass R1 und R2 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, kann dieser Ring mit einem oder mehreren der genannten Substituenten substituiert sein.

Unter die bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur E fallen auch Strukturen, die über ein und dasselbe Atom mit den beiden benachbarten Gruppen K und X verknüpft sind.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloresalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der

Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -$(CH_2)_o$–R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o$–R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_p$-(C_1-C_4)-alkyl, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3, wobei bevorzugt R1 und R2 nicht gleichzeitig H bedeuten und R1 und R2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom bevorzugt keinen Morpholino-Rest darstellen;

o 0, 1, 2, 3, 4;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, bevorzugt sind q, s unabhängig voneinander 1, 2, 3 und r 0, 1, 2, 3;

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-8 gliedrigen Ring, welcher ausser dem

Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), CO$(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40) und $S(O)_u$(R41) enthalten kann, wobei in einer bevorzugten Ausführungsform der Substituent O-(C_1-C_8)-Alkyl ausgenommen ist, wenn der 3-12 gliedrige Ring Phenyl bedeutet;

t 0, 1, 2, 3, 4;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff,

Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2, bevorzugt ist m 0, 1, 2 und n 1;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_2)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C_1-C_6)-Alkyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, CF_3, NO_2, OH, CN, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_0-C_6)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_6)-Alkylen-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann, bevorzugt weist die Gruppe E in ortho-Position zum Anknüpfungspunkt von X keinen Substituenten aus der Gruppe (C_0-C_6)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_6)-Alkylen-Aryl und N(R57)(R58), worin R57 und R58 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 - 6 gliedrigen Ring bilden, auf; besonders bevorzugt ist E monocyclisch;

R57, R58, R59, R60, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann, wobei R59 und R60 bevorzugt nicht gleichzeitig H sind;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, CH_2O, N(R66), $(C(R69)(R70))_v$, C=C, OCH_2, CON(R68), bevorzugt eine Bindung, O, CH_2O, $((CR69)(R70))_v$, C≡C, N(R66);

v 1, 2;

R66, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3, bevorzugt ist R11 nicht COO(R74);

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R42) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2, bevorzugt 0 oder 1 beträgt.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

n 1 und

m 1 oder 2 bedeuten.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R42) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2, bevorzugt 0 oder 1 beträgt;

n 1 und

m 1 oder 2 bedeuten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, $-(CR78R79)_o-R12$, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o-R12$, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;
bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, $-(CR78R79)_o-R12$, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o-R12$, COCH=CH(R13), COCC(R14), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;
besonders bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, $-(CR78R79)_o-R12$, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o-R12$, $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann,

ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Oxo, CO(R26), Hydroxy, N(R31)(R32);

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; bevorzugt 0, 1, 2, 3, 4; besonders bevorzugt 0, 1, 2, 3;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3; bevorzugt ist q 1 oder 2;

s 0, 1, 2, 3, 4; bevorzugt 0, 1, 2, 3; besonders bevorzugt 0, 1, 2;

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_6)-Alkyl, CO(C_1-C_6)-Alkyl, CO(R33); bevorzugt H, (C_1-C_6)-Alkyl, CO(C_1-C_6)-Alkyl; besonders bevorzugt H, (C_1-C_6)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; bevorzugt ist der Ring Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Morpholin;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), $CO(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$(R41) enthalten kann;
bevorzugt OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;
besonders bevorzugt OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, Oxo, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2; bevorzugt 0 oder 2; besonders bevorzugt 2;

R34, R35, R37, R38
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder
R34 und R35
optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1

weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R80, R81 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl; bevorzugt H;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl; besonders bevorzugt unabhängig voneinander H, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
H;

oder

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

bevorzugt sind R6, R7, R8, R9 H;

n 1

m 1 oder 2; bevorzugt 1;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
oder
die Gruppen A und B oder D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam eine ortho-Phenyleneinheit, so dass sich insgesamt ein 1,4-bisubstituiertes Naphthalinsystem ergibt;
bevorzugt sind
B N, C(R42); und A, D, G C(R42);
besonders bevorzugt sind
A, B, D, G C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);
bevorzugt H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);
besonders bevorzugt H, F, Cl, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-8 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R84, R85 H;

R86 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

x 0, 1, 2; bevorzugt 0, 1; besonders bevorzugt 1;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

X N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, C=C, CH_2-CH_2, YCH_2; bevorzugt N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2; besonders bevorzugt eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;

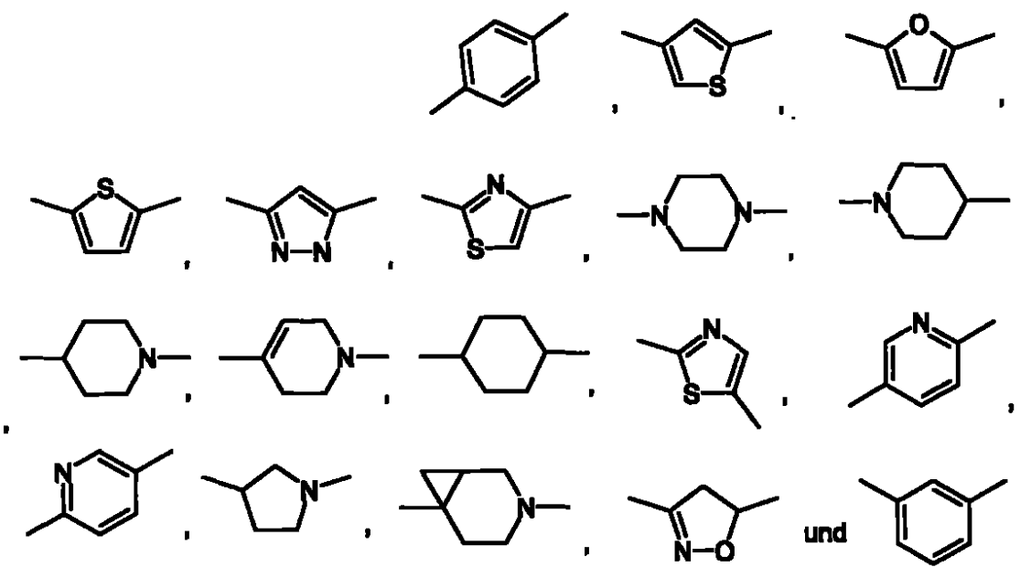
Y O, S, N(R89);

R89 H, (C1-C8)-Alkyl;

R52, R53, R54, R55, R56
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional

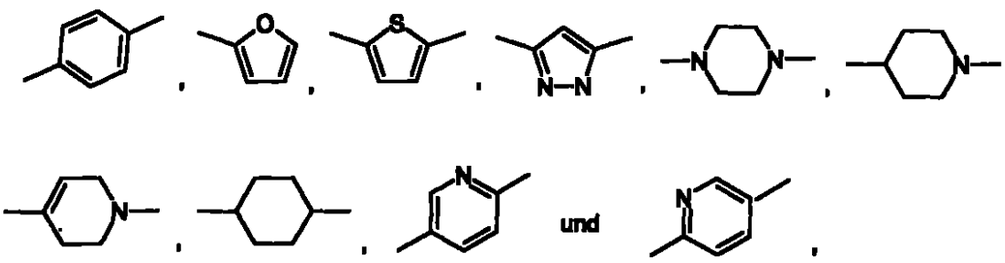
Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
besonders bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-2 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen kann
z.B. ist E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



und

die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

bevorzugt



die optional die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

R57, R58, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2; bevorzugt eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, N(R66), CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2; besonders bevorzugt eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C;

v 1, 2, 3, 4; bevorzugt 1, 2, 3; besonders bevorzugt 1,2;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich

substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;
bevorzugt (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 3 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;
besonders bevorzugt (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-oder bicyclischer Ring, welcher 0 bis 2 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeuten A, B, G und D in Formel I CH oder:

Wenn E 1,4-Phenylen bedeutet, haben A, B, G und D des Weiteren bevorzugt die in der nachfolgenden Tabelle I aufgeführten Bedeutungen:

Tabelle I:

A	B	G	D
N	CH	CH	CH
CH	N	CH	CH
C-Cl	N	CH	CH
C-F	CH	C-F	CH
CH	CH	C-F	CH
CH	C-F	CH	CH
CH	CH	CH	CF
CH	C-Br	CH	CH
CH	CH	C-Br	CH
CH	C-Cl	CH	CH
CH	CH	C-Cl	CH
CH	CH	C-CN	CH

CH	CH	CH	C-CN
CH	CH	C-CH_3	CH
CH	CH	CH	C-CH_3
CH	CH	C-CF_3	CH
CH	CH	CH	C-CF_3
CH	CH	CH	CH_2OH
CH	C-F	CH	C-F
CH	C-F	C-F	CH
CH	CH	C-F	C-F
CH	CH	C-F	C-Cl
CH	CH	C-Cl	C-CN
CH	C-CH_3	C-Cl	CH
CH	N	CH	C-CH_3
CH	C-CH_3	CH	N
CH	N	C-CH_3	CH

CH CH 

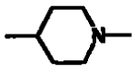
Wenn E  bedeutet, haben A, B, G und D des Weiteren bevorzugt die in der nachfolgenden Tabelle II aufgeführten Bedeutungen:

Tabelle II:

A	B	G	D
CH	C-CH_3	CH	CH
CH	C-F	CH	CH
CH	CH	C-CH_3	CH
CH	CH	C-F	CH
CH	N	CH	CH
CH	CH	CH	N
C-F	CH	C-F	CH

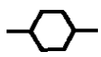
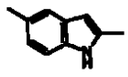
Wenn E  bedeutet, haben A, B, G und D des Weiteren bevorzugt die in der nachfolgenden Tabelle III aufgeführten Bedeutungen:

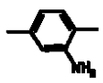
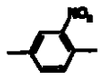
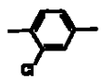
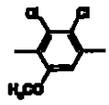
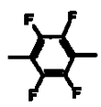
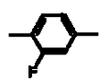
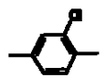
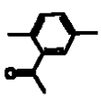
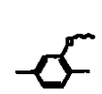
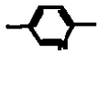
Tabelle III:

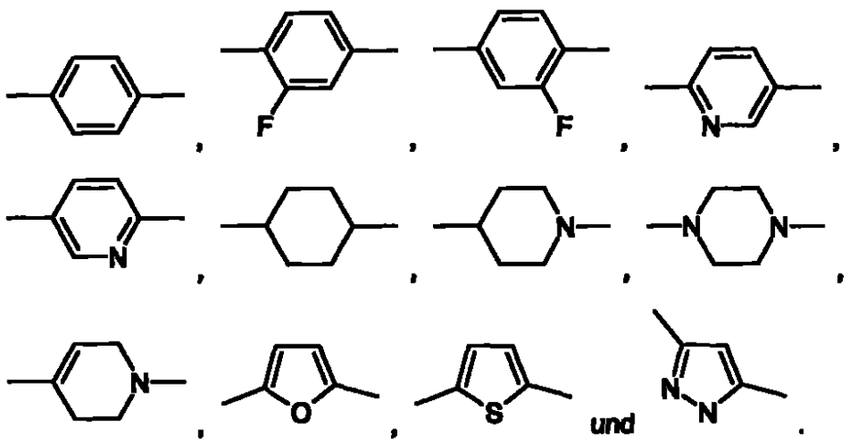
A	B	G	D
CH	CH	C-F	CH
CH	N	CH	CH
CH	CH	CH	N

In Tabelle IV sind weitere bevorzugte Kombinationen für E und A, B, G und D aufgeführt.

Tabelle IV:

E	A	B	G	D
	CH	C-F	CH	CH
	CH	CH	C-F	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	CF	CH	CH

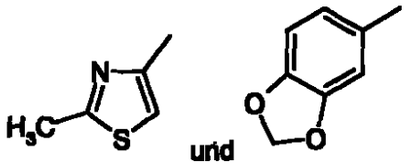
	CH	CF	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH

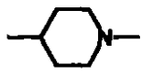


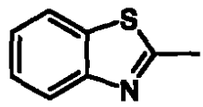
Bevorzugte Kombinationen von R11, K, X und E sind im Folgenden aufgeführt:

Wenn K und X jeweils eine Bindung bedeuten, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

- Wenn E 1,4-Phenylen ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Cyclohexyl, p-Tolyl, p-Fluorophenyl, o-Fluorophenyl, p-Methoxyphenyl, p-Chlorophenyl, o-Chlorophenyl, 2,4-Difluorophenyl, 3-Fluoro-4-methylphenyl, o-Cyanophenyl,

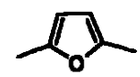
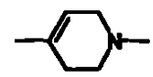
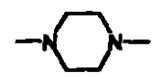
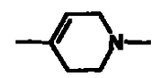
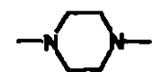
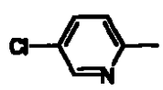
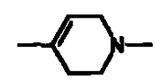


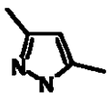
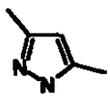
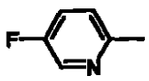
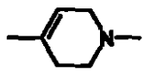
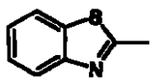
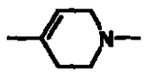
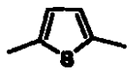
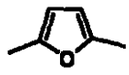
- Wenn E  ist, R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: p-Chlorophenyl, p-Tolyl, p-Fluorophenyl, p-Methoxyphenyl, p-Trifluoromethylphenyl, o-Fluorophenyl, Phenyl und



In Tabelle V sind weitere Kombinationen von E und R11 aufgeführt, für den Fall, dass K und X jeweils eine Bindung bedeuten:

Tabelle V:

R11	E
p-Chlorophenyl	1,4-Cyclohexylen
2-Nitro-4-methylphenyl	
p-Chlorophenyl	
p-Bromophenyl	
p-Fluorophenyl	
p-Chlorophenyl	
	

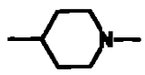
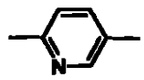
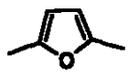
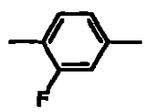
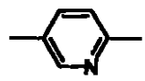
p-Tolyl	
n-Butyl	
p-Chlorophenyl	
	
	
p-Methylthiophenyl	
2-Amino-4-methylphenyl	

Wenn K –O- ist und X eine Bindung, NH oder CH_2 bedeutet, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

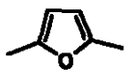
- Wenn E 1,4-Phenylen ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Phenyl, Cyclopentyl, n-Butyl, Iso-Butyl, Iso-Pentyl, 2,4-Difluorophenyl und p-Fluorophenyl.

In Tabelle VI sind weitere Kombinationen von E und R11 aufgeführt, für den Fall, dass K –O- ist und X eine Bindung, NH oder CH_2 bedeutet:

Tabelle VI:

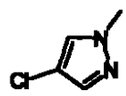
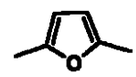
R11	E
Phenyl	
Cyclopentyl	
Phenyl	
n-Butyl	
n-Butyl	

Wenn K C≡C ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

- Wenn E  ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Phenyl, p-Fluorophenyl und p-Chlorophenyl.

Wenn K CH_2 ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden in Tabelle VII angegebenen Bedeutungen:

Tabelle VII:

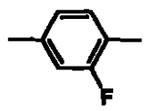
R11	E
Phenyl	1,4-Phenylen
	1,4-Phenylen
p-Chlorophenyl	

Wenn K CH_2O ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

- Wenn E 1,4-Phenylen ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Phenyl, Cyclopropyl und Cyclohexyl.

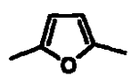
Wenn K CONH ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden in Tabelle VIII angegebenen Bedeutungen:

Tabelle VIII:

R11	E
Cyclopentyl	1,4-Phenylen
Cyclohex-(1)-enyl	1,4-Phenylen
Cyclopentyl	

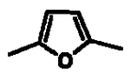
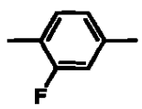
Wenn K OCH_2 ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden in Tabelle IX angegebenen Bedeutungen:

Tabelle IX:

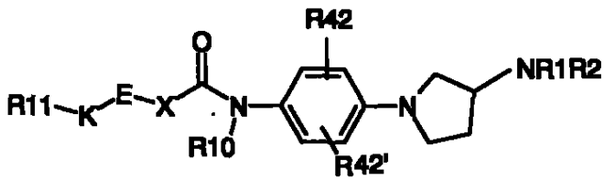
R11	E
o-Chlorophenyl	
p-Tolyl	1,4-Phenylen
n-Propyl	1,4-Phenylen
Cyclobutyl	1,4-Phenylen

Des Weiteren sind zusätzlich zu den vorstehend genannten Kombinationen die folgenden in Tabelle X aufgeführten Kombinationen von R11, K und E besonders bevorzugt, wobei X ganz besonders bevorzugt eine Bindung ist:

Tabelle X:

R11	K	E
o-Fluorophenyl	CO	
Phenyl	SCH_2	1,4-Phenylen
Cyclopropyl	$(CH_2)_2O$	

Die Verbindungen der Formel I sind in einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform Verbindungen der Formel Ia



Ia

worin die Reste R1, R2, R10, R11, R42, und Gruppen X, E, K die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen und R42' wie R42 definiert ist, wobei R42 und R42' in den Verbindungen der Formel Ia gleich oder verschieden sein können, oder deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weisen die Reste R1, R2, R10, R11, R42, R42' und Gruppen X, E, K die folgenden Bedeutungen auf:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3; wobei R^1 und R^2 nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind,

bevorzugt H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$-R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Oxo, CO(R26), Hydroxy, N(R31)(R32);

o 0, 1, 2, 3, 4, bevorzugt
0, 1, 2, 3;

q 1, 2, 3, bevorzugt
1 oder 2;

s 0, 1, 2;

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann, bevorzugt ist der Ring ein Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Morpholinring;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_2)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der 1 bis 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, CF_3, CN, Oxo, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COO(R40), CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann, bevorzugt OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, 3-10 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der 1-2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, Oxo, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;

R34, R35
unabhängig voneinander H, (C_1-C_4)-Alkyl;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl;

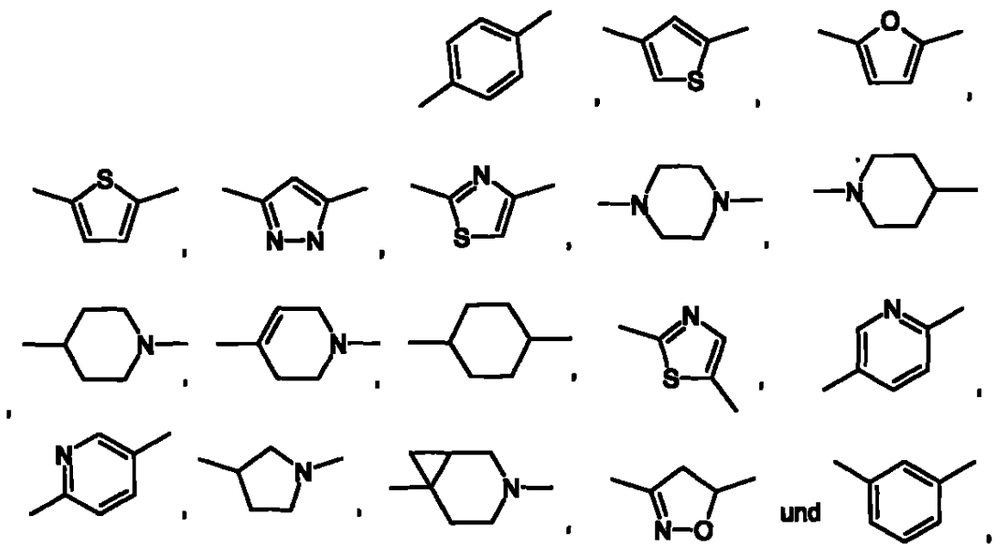
R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R42, R42' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl;

R10	H, (C_1-C_8)-Alkyl;
X	N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH_2CH_2;
R52, R53, R54	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl
E	5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, CF_3, OH, CN, OCF_3, NO_2, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, SO_2-CH_3, CO(R65) tragen kann;

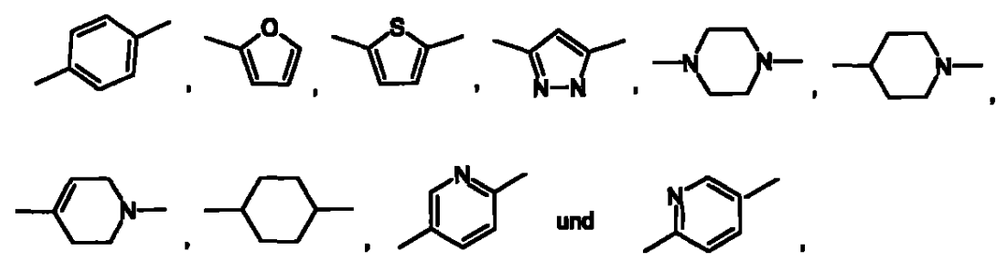
bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-2 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe, H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen kann

z.B. ist E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

bevorzugt



die optional die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

R65 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, SCH_2, SO_2CH_2; bevorzugt eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, besonders bevorzugt CH_2, CO, C≡C;

v 1, 2, 3, bevorzugt
1, 2;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, Oxo, CO(R71), Hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, oder SO_2CH_3;
bevorzugt (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, welcher 0 bis 2 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem

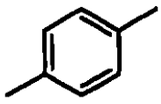
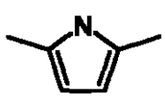
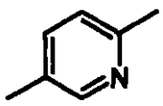
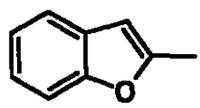
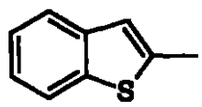
Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

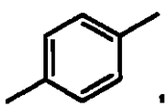
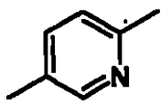
In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ia,

worin

X CH_2CH_2, N(R52), CH_2, OCH_2, SCH_2, CH=CH, bevorzugt CH_2CH_2, CH=CH bedeutet;

E






, bevorzugt


, 
bedeutet

K eine Bindung, O oder C(R69)(R70) bedeutet;

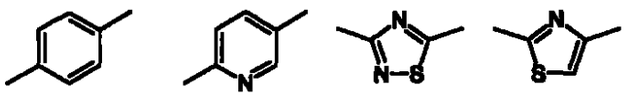
und die übrigen Symbole R1, R2, R10, R11, R42, R42', R52, R69 und R70 die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ia angegebenen Bedeutungen aufweisen.

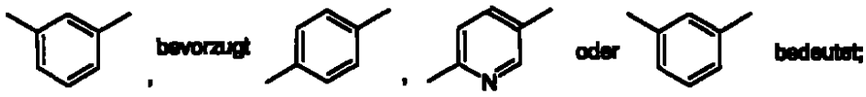
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ia

worin

X N(R52), bevorzugt NH, oder C(R53)(R54) bedeutet;

E



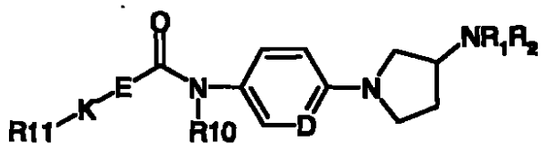


bedeutet;

K eine Bindung, O oder C(R69)(R70), bevorzugt 0 bedeutet;
bevorzugt O

und die übrigen Symbole R1, R2, R10, R11, R42, R42',R52, R53, R54, R69 und R70 die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ia angegebenen Bedeutungen aufweisen.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I Verbindungen der Formel Ib



(Ib)

worin die Reste R1, R2, R10 und R11 und die Gruppen E und D die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen oder deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die Reste R1, R2, R10 und R11 die Gruppen E und D die folgenden Bedeutungen auf:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3, wobei R1 und R2 nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind;
bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-

Alkylen-Aryl, Oxo, Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3, wobei R1 und R2 nicht gleichzeitig CO-(C_1-C_8)-Alkyl sind;
besonders bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -$(CR78R79)_o$–R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o$–R12, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Oxo, CO(C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy, N(R31)(R32), wobei R1 und R2 nicht beide gleichzeitig CO(C_1-C_8)-Alkyl sind;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; bevorzugt 0, 1, 2, 3, 4; besonders bevorzugt 0, 1, 2, 3;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3; bevorzugt ist q 1 oder 2;

s 0, 1, 2, 3, 4; bevorzugt 0, 1, 2, 3; besonders bevorzugt 0, 1, 2;

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl, CO(R33); bevorzugt H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl; besonders bevorzugt H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; bevorzugt ist der Ring Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Morpholin;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), $CO(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$(R41) enthalten kann;
bevorzugt OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;
besonders bevorzugt OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, Oxo, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2; bevorzugt 0 oder 2; besonders bevorzugt 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl;

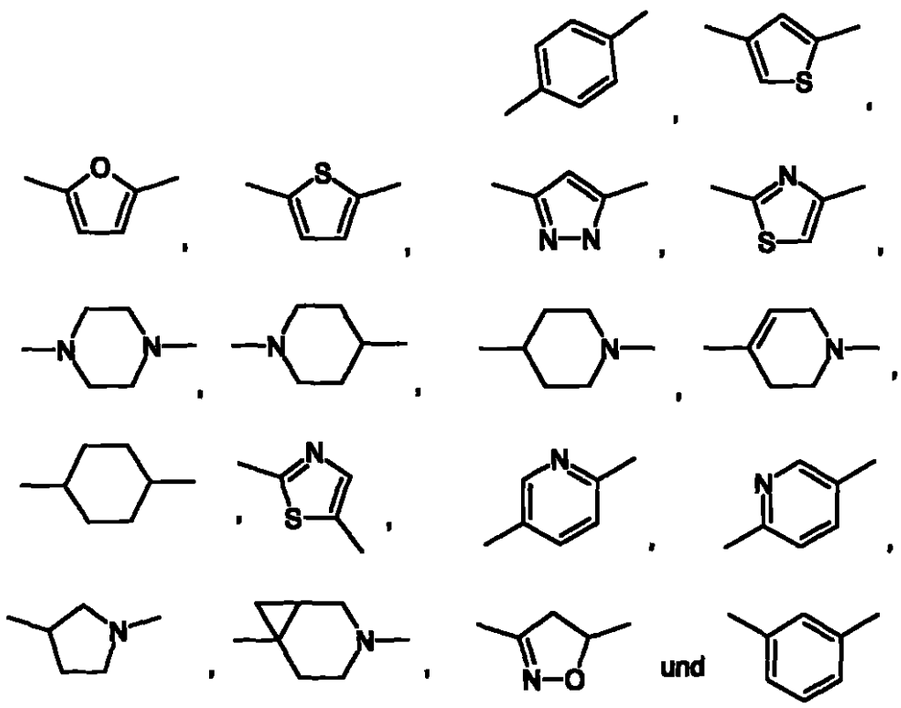
R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R80, R81 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

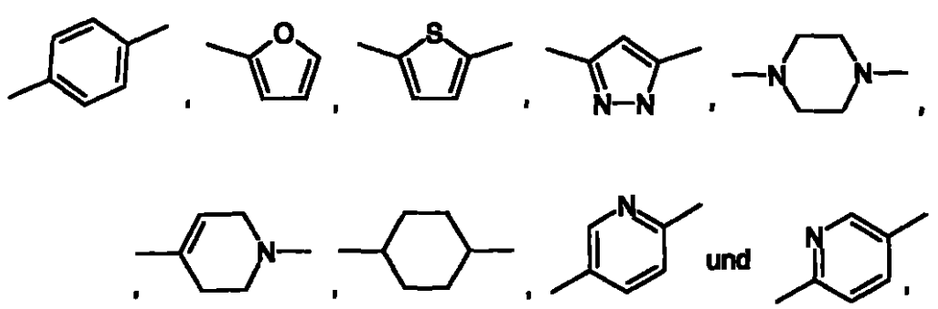
R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
besonders bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-2 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen kann
z.B. ist E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

bevorzugt



die optional die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

R57, R58, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R66), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2; bevorzugt eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, N(R66), CON(R66), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, SCH_2; besonders bevorzugt eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, CON(R66), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C;

v 1, 2, 3, 4; bevorzugt 1, 2, 3; besonders bevorzugt 1,2;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-; tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3 SCF_3;
bevorzugt (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 3 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und

Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;
besonders bevorzugt (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-oder bicyclischer Ring, welcher 0 bis 2 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, oder SO_2CH_3;

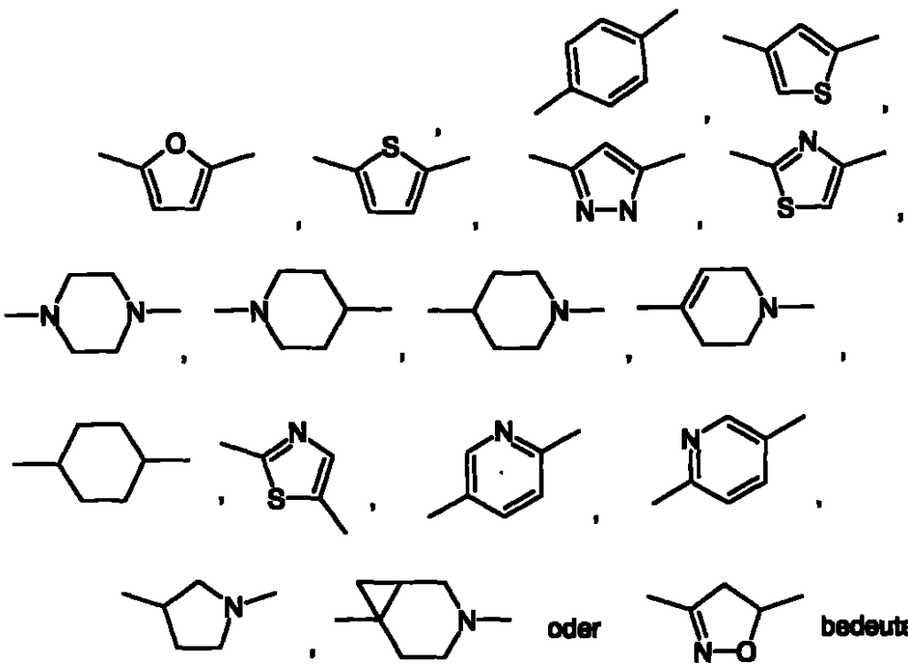
R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-8 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ib

worin

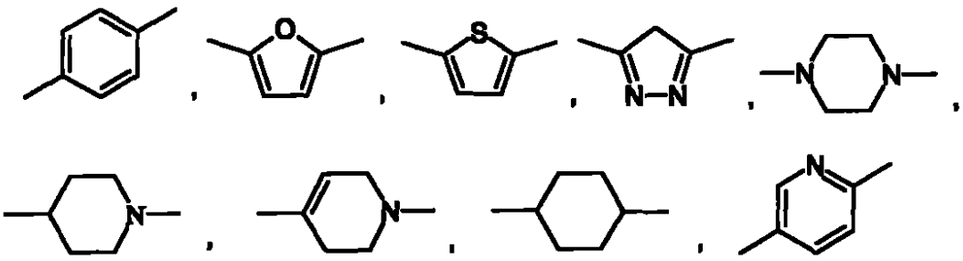
X eine Bindung bedeutet,

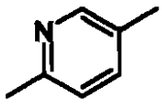
E



oder bedeutet, wobei

die vorstehend genannten Gruppen optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;
bevorzugt bedeutet E



oder  ,

worin die Gruppen die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

K eine Bindung bedeutet; und

die übrigen Reste R1, R2, R10 und R11 und die Gruppe D die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ib angegebenen Bedeutungen aufweisen.

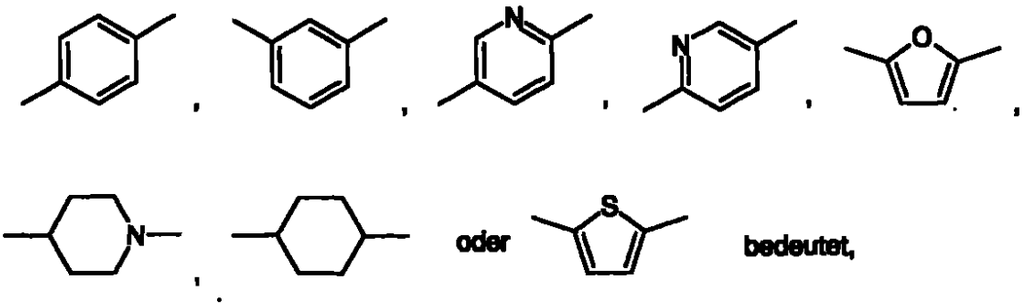
Besonders bevorzugt ist R11 in den vorstehend genannten Verbindungen der Formel Ib ein substituiertes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5-10 Gliedern, das 0-3 Heteroatome, insbesondere N, O und/oder S, aufweisen kann, besonders bevorzugt Phenyl mit 0-1 N-Atom, Cyclohexyl oder ein bicyclisches System mit 8-10 Gliedern und 1-2 Heteroatomen, insbesondere N, O und/oder S.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ib

worin

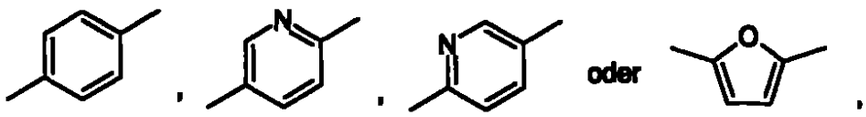
X eine Bindung bedeutet;

E



wobei die vorstehend genannten Gruppen optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2CH_3 und CO(R65) tragen können;

bevorzugt



worin die Gruppen die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

K CH_2, CH_2CH_2, O, CH_2O, OCH_2, CON(R68), N(R67)CO, S, SO_2, SCH_2, SO_2, SO_2CH_2, CO oder eine Dreifachbindung;
bevorzugt CH_2, O, CH_2O, OCH_2, CON(R68), SCH_2, CO oder eine Dreifachbindung; und

die übrigen Reste R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R67 und R68 und die Gruppe D die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ib angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem

inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Obesitas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als MCH Antagonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer

psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Geeignete Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesteroltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmittaleinnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α-Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.
Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo- 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]- amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-

1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1- on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)- ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7- dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881),
DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR-β-Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

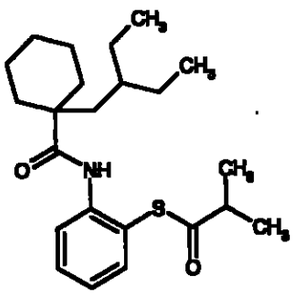
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

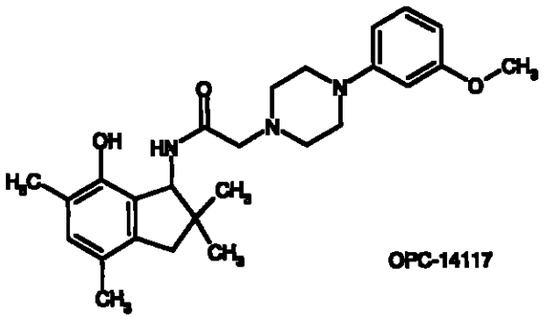
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

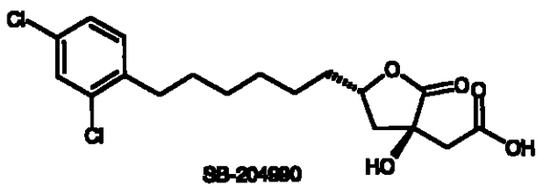
APD62429PC



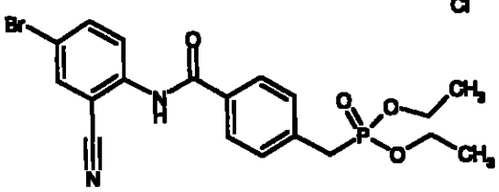
JTT-705



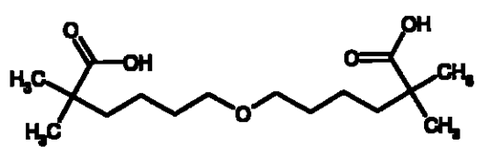
OPC-14117



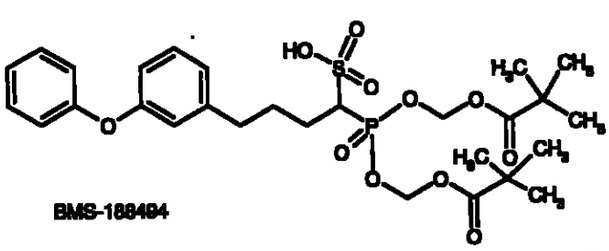
SB-204990



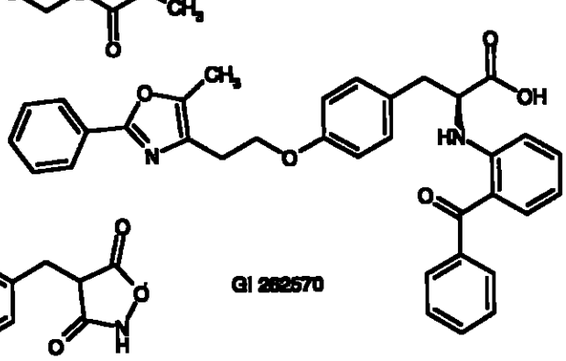
NO-1886



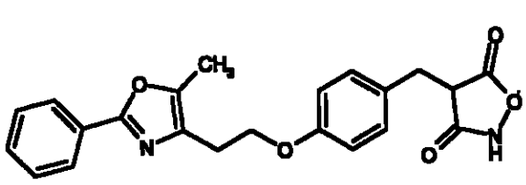
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



JTT-501

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Iaradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Beispiele

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 17stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
Beispiel 4	30	5 /3,55	5/1,76	50
Beispiel 13	30	5/3,70	5/1,34	64

VERSUCHSBESCHREIBUNG

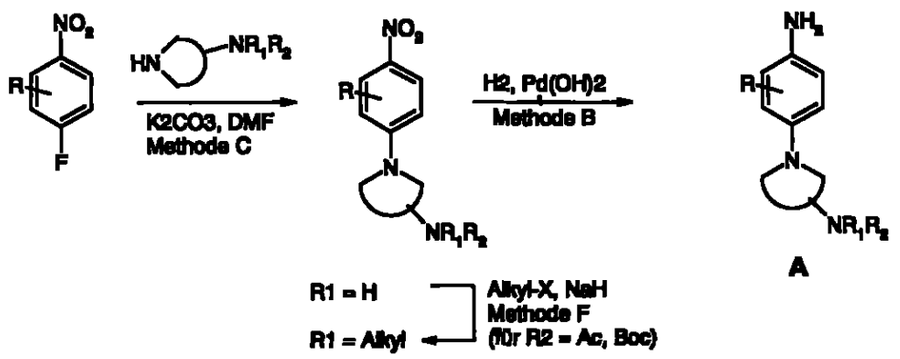
Funktionelle Messungen zur Ermittlung von IC50-Werten

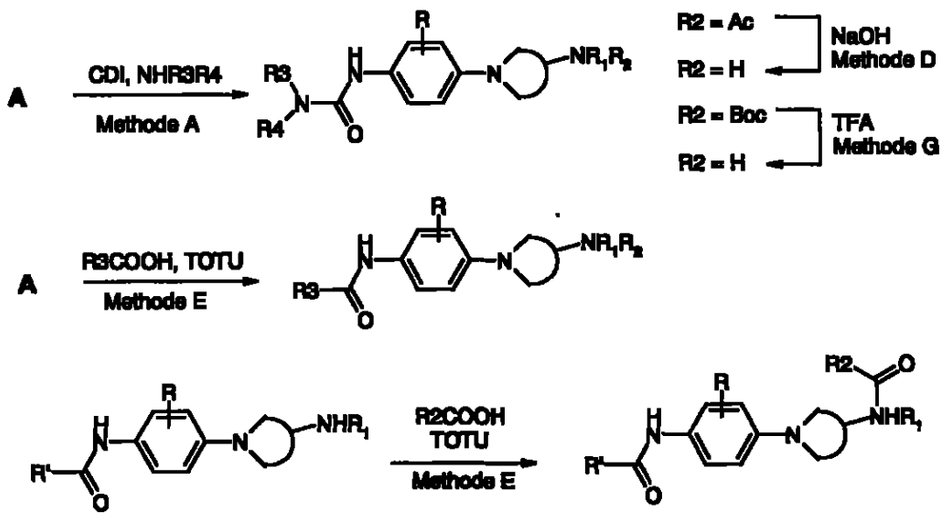
Die Klonierung der cDNA für den humanen MCH-Rezeptor, Herstellung einer rekombinanten HEK293-Zellinie, welche den humanen MCH-Rezeptor exprimiert, sowie funktionelle Messungen mit der rekombinanten Zellinie erfolgten sinngemäß wie von Audinot et al. (J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001) beschrieben. Im Unterschied zur Literaturstelle wurde jedoch für die Konstruktion des Expressionsvektors das Plasmid pEAK8 der Fa. EDGE Biosystems (USA) verwendet. Als Wirt für die Transfektion diente

eine transformierte HEK-Zellinie namens „PEAK Stable Cells" (ebenfalls von EDGE Biosystems). Die funktionellen Messungen des zellulären Calciumflusses nach Agonistenzugabe (MCH) in Gegenwart von erfindungsgemäßem Ligand erfolgten mit Hilfe des FLIPR-Gerätes der Fa. Molecular Devices (USA), unter Verwendung von Vorschriften des Geräteherstellers.

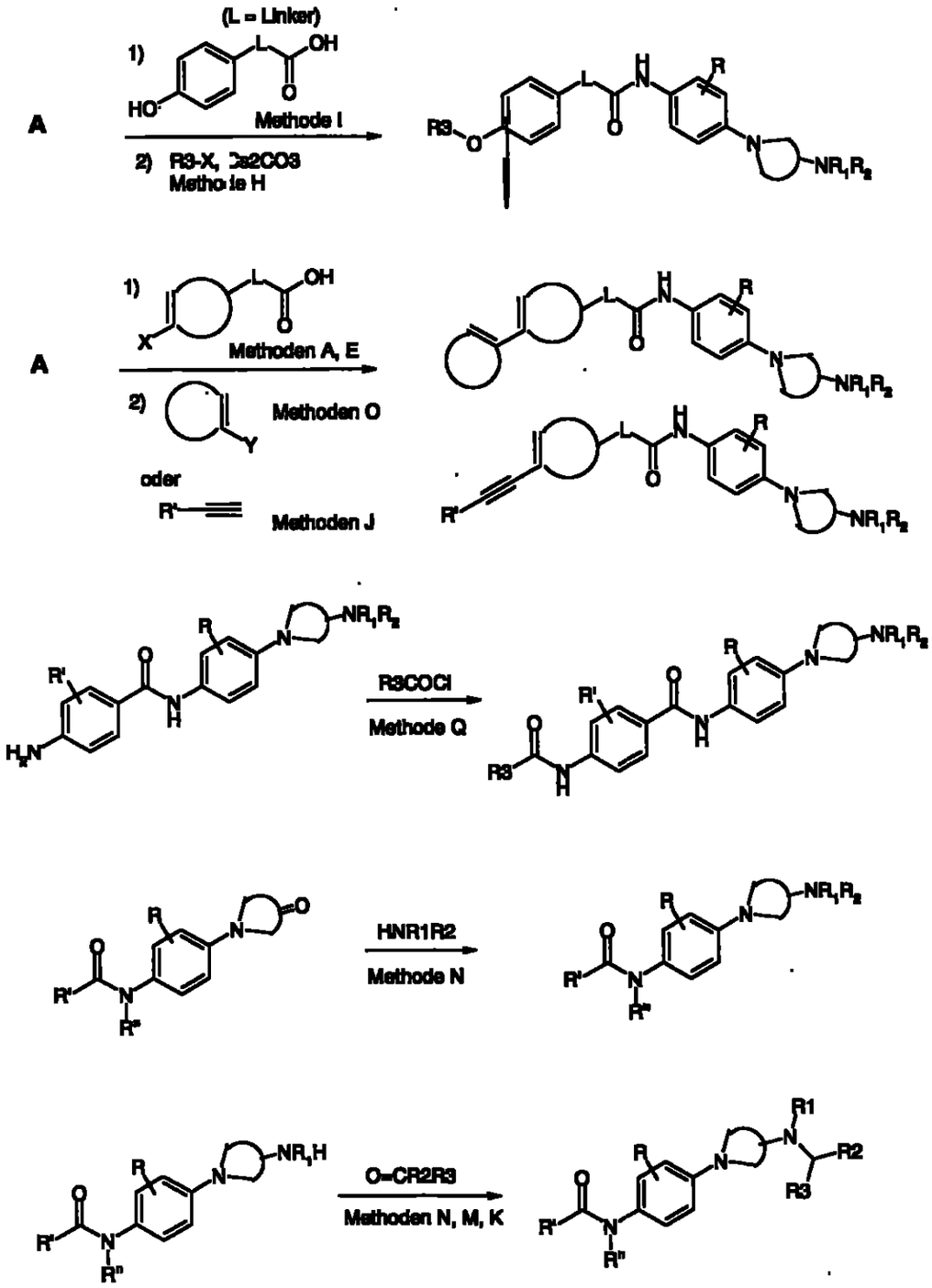
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können mit Hilfe von im Prinzip bekannten Reaktionen hergestellt werden. Beispielsweise wurden die Verbindungen nach folgenden allgemeinen Reaktionsschemata erhalten.

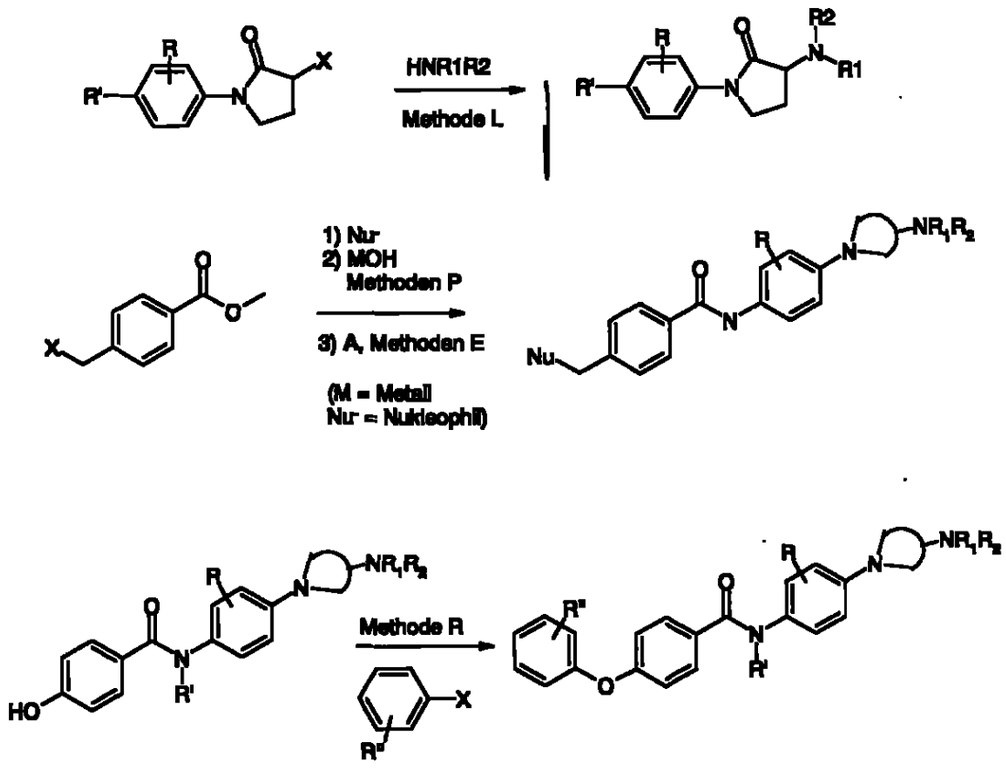




Andere erfindungsgemäße Verbindungen können auf weiteren Wegen erhalten werden, die im folgenden Schema beispielhaft skizziert sind.


(L = Linker)
1)
2) R3-X, Cs2CO3
Methode H
Methode I
A
Methoden A, E
Methoden O
oder
Methoden J
R3COCl
Methode Q
HNR1R2
Methode N
O=CR2R3
Methoden N, M, K

Wieder andere Beispiele wurden erhalten wie im folgenden Schema angedeutet.



Beschreibungen der verwendeten allgemeinen Methoden finden sich exemplarisch an folgenden Stellen beschrieben:

Methode A, B und C im Beispiel 1;

Methode D im Beispiel 2;

Methode E im Beispiel 3;

Methode E-a im Beispiel 275;

Methode E-b im Beispiel 286;

Methode F im Beispiel 4;

Methode F-a im Beispiel 264;

Methode G im Beispiel 15;

Methode H im Beispiel 237;

Methode H-a im Beispiel 298;

Methode I im Beispiel 238;

Methode J im Beispiel 245;

Methode J-a im Beispiel 297;

Methode K im Beispiel 250;

Methode L im Beispiel 254;

Methode M im Beispiel 274;

Methode N im Beispiel 277;

Methode O im Beispiel 279;

Methode O-a im Beispiel 292;

Methode O-b im Beispiel 280;

Methode P im Beispiel 285;

Methode Q im Beispiel 290;

Methode R im Beispiel 309.

Allgemeine Erläuterungen

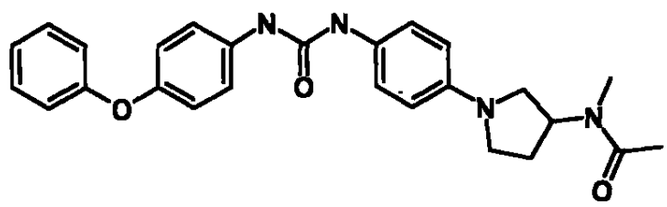
a) Zeichenweise der Strukturformeln
In den Strukturformeln der gegebenen Beispiele sind zur Übersichtlichkeit nur Nicht-Wasserstoffatome dargestellt.
In den Tabellen 6-13 sind enantiomerenangereicherte Verbindungen durch ein ausgezeichnetes Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum gekennzeichnet. Falls nicht ausdrücklich anders vermerkt, sind die gezeigten enantiomerenangereicherten Beispiele am 3-Amino-pyrrolidin-Stereozentrum (R)-konfiguriert.

b) Salzformen
Viele der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Basen und können mit entsprechend starken Säuren Salze bilden. Insbesondere können die Verbindungen nach HPLC-chromatographischer Reinigung unter Verwendung eines Trifluoressigsäure enthaltenden Laufmittels als Hydrotrifluoracetate vorliegen. Diese können durch einfaches Behandeln einer Lösung der Salze z. B. mit Natriumcarbonatlösung in die gezeigten freien Basen überführt werden.

c) Einheiten der Charakterisierungsdaten
Die Einheit der angegebenen Molekulargewichte ist „g/mol". Beobachtete Peaks im Massenspektrum sind angegeben als ganzzahliger Quotient der molaren Molekülionmasse und der Ladung des Molekülions (m/z).

Beispiel 1

N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Methode A

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Carbonyldiimidazol (2,92 g) in DMF (12 mL) wurde eine Lösung von 4-Phenoxy-anilin (3,33 g) in DMF (10 mL) getropft. Nach 30 Minuten wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid (3,80 g) in DMF (10 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde zunächst für 2 Stunden bei Raumtemperatur und dann für 30 Minuten bei 80°C gehalten. Die Mischung wurde in Wasser (600 mL) eingetropft und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 ($C_{26}H_{28}N_4O_3$); MS (ESI): 445 (M+H+).

N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Methode B

Eine Suspension von N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (3,5 g) und Palladium(II)hydroxid (20%ig auf Kohle; 0,9 g) in Ethanol (150 mL) und Ethylacetat (300 mL) wurde unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) für 3 Stunden heftig gerührt. Dann wurde der Katalysator durch Filtration entfernt und das Filtrat eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32 ($C_{13}H_{19}N_3O$); MS (ESI): 234 (M+H+).

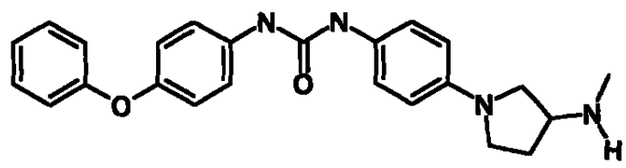
N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Methode C

Eine Suspension von N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid (25,2 g) und Caesiumcarbonat (57,6 g) in DMF (300 mL) wurde langsam mit 4-Fluor-nitrobenzol (25,0 g) versetzt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 263,30 ($C_{13}H_{17}N_3O_3$); MS (ESI): 264 (M+H+).

Beispiel 2

1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

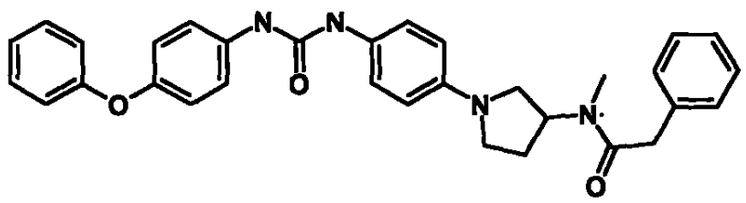


Methode D

Eine Mischung aus N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid (6,0 g), Ethanol (250 mL), Wasser (60 mL) und Natronlauge (10 M; 80 mL) wurde für 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Alkohol wurde abdestilliert und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Zusätzliches Produkt wurde durch Einengen der organischen Phase und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 mit 1% Triethylamin) gewonnen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 ($C_{24}H_{26}N_4O_2$); MS (ESI): 403 (M+H+).

Beispiel 3

N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-phenyl-acetamid

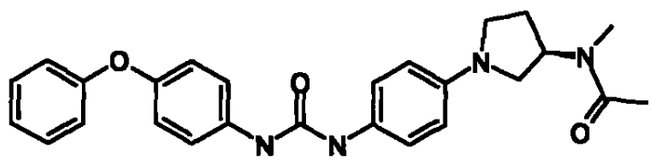


Methode E

Eine Lösung von 1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (402 mg) in DMF (3 mL) wurde bei 0°C mit TOTU (327 mg) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Hünig-Base (130 mg) und dann eine Lösung von Phenylessigsäure (136 mg) in DMF (1 mL) zugesetzt. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 520,64 (C32H32N4O3); MS (ESI): 521 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 4

(*R*)-N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Nach Methode A wurde (*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Phenoxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C26H28N4O3); MS (ESI): 445 (M+H+).

(*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde (*R*)-N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32 (C13H19N3O); MS (ESI): 234 (M+H+).

(*R*)-N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Methode F

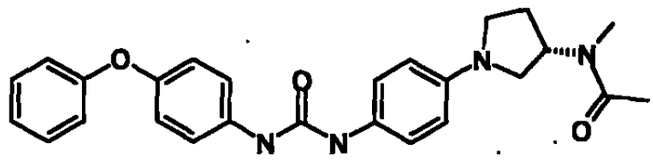
Eine Suspension von Natriumhydrid (50%ig in Öl; 0,25 g) in DMF (50 mL) wurde portionsweise mit (*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (1,3 g) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde Iodmethan (0,82 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 263,30 (C13H17N3O3); MS (ESI): 264 (M+H+).

(*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Nach Methode C wurde (*R*)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27 (C12H15N3O3); MS (ESI): 250 (M+H+).

Beispiel 5

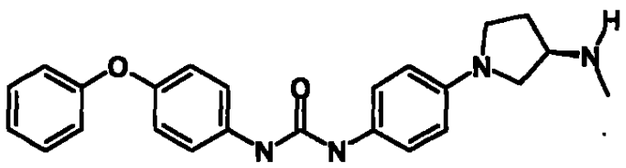
(*S*)-N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Die im Beispiel 4 beschriebene Sequenz wurde auf (*S*)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid angewendet. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 ($C_{26}H_{28}N_4O_3$); MS (ESI): 445 (M+H+).

Beispiel 6

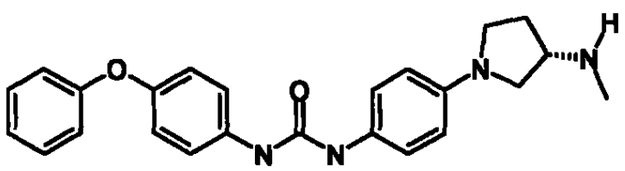
(*R*)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Nach Methode D wurde (*R*)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 ($C_{24}H_{26}N_4O_2$); MS (ESI): 403 (M+H+).

Beispiel 7

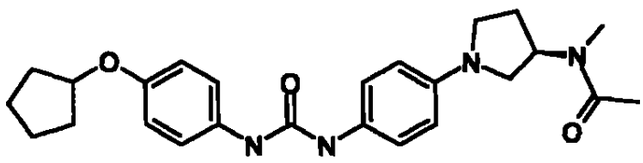
(*S*)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Nach Methode D wurde (*S*)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 ($C_{24}H_{26}N_4O_2$); MS (ESI): 403 (M+H+).

Beispiel 8

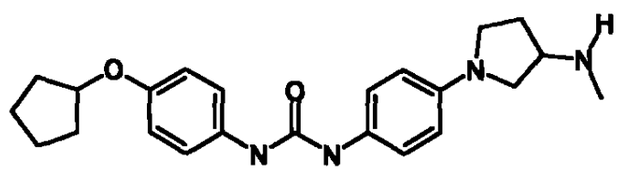
(*R*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid



Nach Methode A wurde (*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Cyclopentyloxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,56 (C25H32N4O3); MS (ESI): 437 (M+H+).
Analog wurde (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid *aus* (*S*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid erhalten.

4-Cyclopentyloxy-anilin
Eine Mischung von 4-Nitrophenol (63,7 g), Bromcyclopentan (68,2 g), Kaliumcarbonat (63,3 g) und DMF (300 mL) wurde für 24 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 177,25 (C11H15NO); MS (ESI): 178 (M+H+).

Beispiel 9
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff

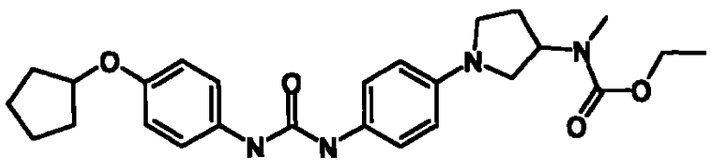


Nach Methode D wurde N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 394,52 ($C_{23}H_{30}N_4O_2$); MS (ESI): 395 (M+H+).

Analog wurden (*R*)- und (*S*)-1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff aus (*R*)- und (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid erhalten.

Beispiel 10

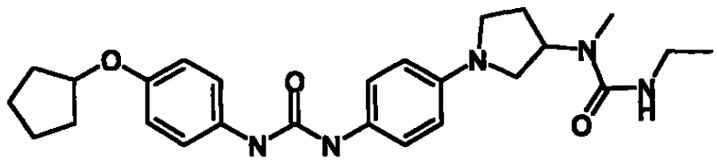
(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäureethylester



Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Chlorameisensäureethylester (6 µL) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 466,59 ($C_{26}H_{34}N_4O_4$); MS (ESI): 467 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 11

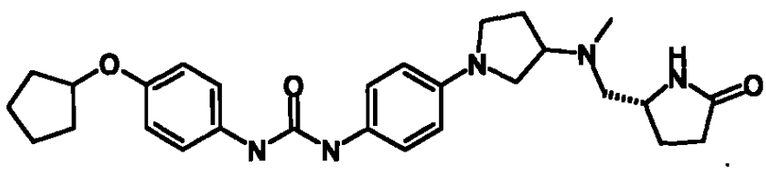
1-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-ethyl-1-methyl-harnstoff



Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Ethylisocyanat (7 µL) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 465,60 (C28H35N5O3); MS (ESI): 466 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 12

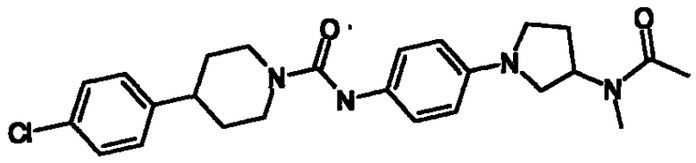
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-(4-[3-[methyl-((R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-harnstoff



Zu einer Suspension von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (30 mg) und Kaliumcarbonat (20 mg) in DMF (3 mL) wurde (*R*)-5-Brommethyl-pyrrolidin-2-on (15 mg) gegeben. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung filtriert, eingeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 491,64 (C28H37N5O3); MS (ESI): 492 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 13

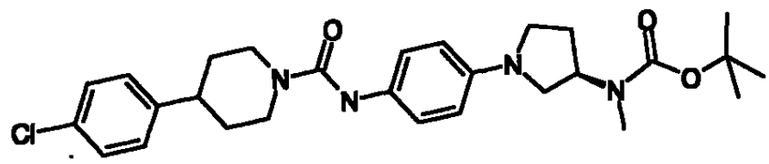
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 455,00 ($C_{25}H_{31}ClN_4O_2$); MS (ESI): 455 (M+H+).
Analog wurden (*R*)- und (*S*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid aus (*R*)- und (*S*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid erhalten.

Beispiel 14

(*R*)-[1-(4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Nach Methode A wurde (*R*)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 513,09 ($C_{28}H_{37}ClN_4O_3$); MS (ESI): 513 (M+H+).

(R)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-*methyl*-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode B wurde *(R)*-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 ($C_{16}H_{25}N_3O_2$); MS (ESI): 292 (M+H+).

(R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

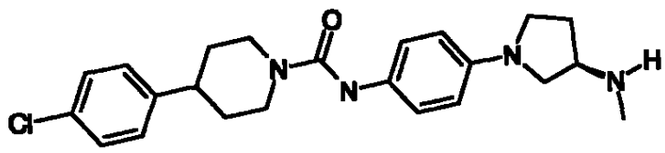
Nach Methode F wurde *(R)*-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 321,38 ($C_{16}H_{23}N_3O_4$); MS (ESI): 322 (M+H+).

(R)-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C wurde (R)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 ($C_{15}H_{21}N_3O_4$); MS (ESI): 308 (M+H+).

Beispiel 15

(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

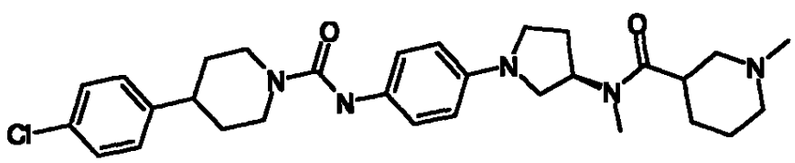


Methode G

Eine Lösung von (*R*)-[1-(4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester (1,5 g) in Dichlormethan (50 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (6,67 g) versetzt. Nach 3 Stunden wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 412,97 ($C_{23}H_{29}ClN_4O$); MS (ESI): 413 (M+H+).

Beispiel 16

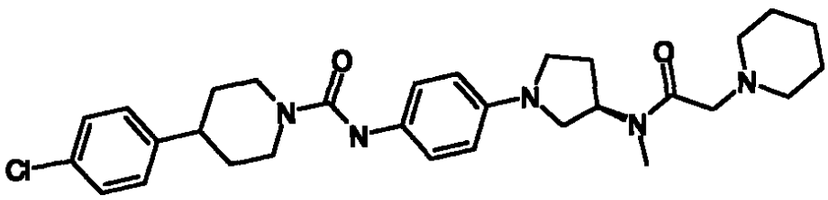
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[(*R*)-3-[methyl-(1-methyl-piperidin-3-yl-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid



Nach Methode E wurde (*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 ($C_{30}H_{40}ClN_5O_2$); MS (ESI): 538 (M+H+).

Beispiel 17

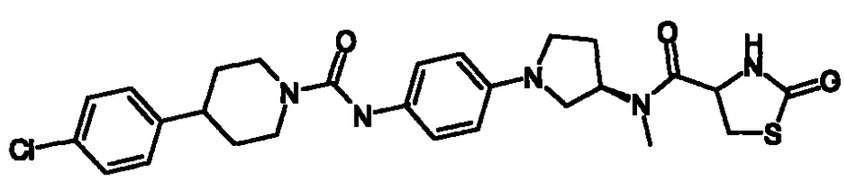
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-(*R*)-[3-[methyl-(2-piperidin-1-yl-acetyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid



Nach Methode E wurde (*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit Piperidin-1-yl-essigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 ($C_{30}H_{40}ClN_5O_2$); MS (ESI): 538 (M+H+).

Beispiel 18

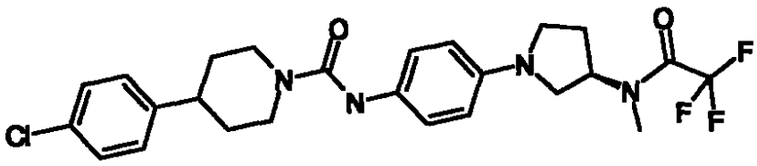
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-(*R*)-{3-[methyl-(2-oxo-thiazolidin-4-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid



Nach Methode E wurde (*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 542,10 ($C_{27}H_{32}ClN_5O_3S$); MS (ESI): 542 (M+H+).

Beispiel 19

(*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-[methyl-(2,2,2-trifluor-acetyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid



Nach Methode A wurde (*R*)-[N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 508,98 ($C_{25}H_{28}ClF_3N_4O_2$); MS (ESI): 509 (M+H+).

(*R*)-[N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde (*R*)-2,2,2-Trifluor-N-methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 287,29 ($C_{13}H_{16}F_3N_3O$); MS (ESI): 288 (M+H+).

(*R*)-2,2,2-Trifluor-N-methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

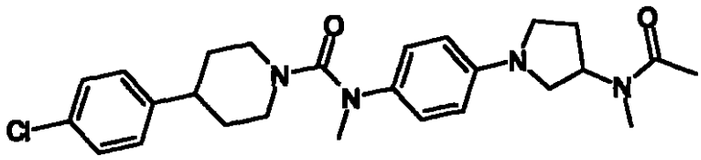
Zu einer Lösung von (*R*)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin (0,48 g) in Pyridin (2 mL) wurde Trifluoressigsäureanhydrid (0,5 mL) getropft. Nach 3 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Zitronensäurelösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 317,27 ($C_{13}H_{14}F_3N_3O_3$); MS (ESI): 318 (M+H+).

(*R*)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin

Eine Lösung von (*R*)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester (0,7 g) in Dichlormethan (5 mL) wurde für 1 Stunde mit Trifluoressigsäure (3 mL) behandelt. Die Reaktionslösung wurde eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 221,26 ($C_{11}H_{15}N_3O_2$); MS (ESI): 222 (M+H+).

Beispiel 20

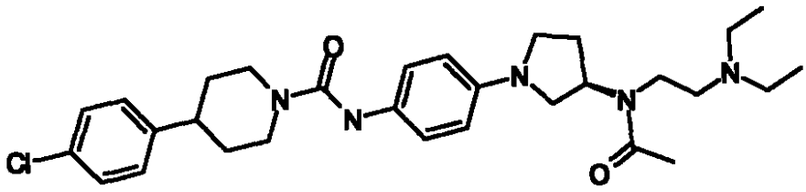
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-methyl-amid



Nach Methode F wurde 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit Iodmethan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 ($C_{26}H_{33}ClN_4O_2$); MS (ESI): 469 (M+H+).

Beispiel 21

(*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-[3-[acetyl-(2-diethylamino-ethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid



Nach Methode A wurde (*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 540,15 ($C_{30}H_{42}ClN_5O_2$); MS (ESI): 540 (M+H+).

(*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid

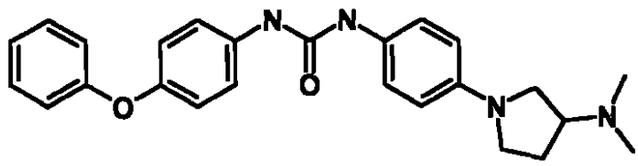
Nach Methode B wurde (*R*)-N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 318,47 ($C_{18}H_{30}N_4O$); MS (ESI): 319 (M+H+).

(*R*)-N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Nach Methode F wurde (*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid mit 2-Chlorethyl-diethylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 348,45 ($C_{18}H_{28}N_4O_3$); MS (ESI): 349 (M+H+).

Beispiel 22

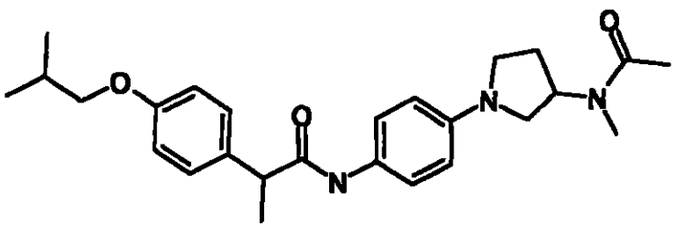
1-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-pyrrolidin-3-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Phenoxyanilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 416,53 ($C_{25}H_{28}N_4O_2$); MS (ESI): 417 (M+H+).

Beispiel 23

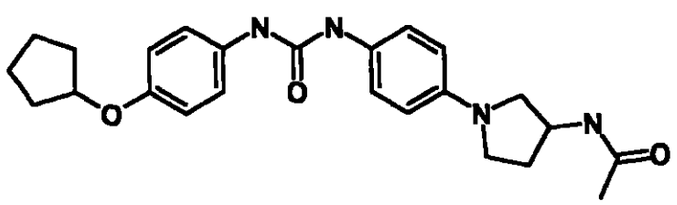
N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-isobutoxy-phenyl)-propionamid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 2-(4-Isobutoxy-phenyl)-propionsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,59 ($C_{26}H_{35}N_3O_3$); MS (ESI): 438 (M+H+).

Beispiel 24

N-(1-[4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



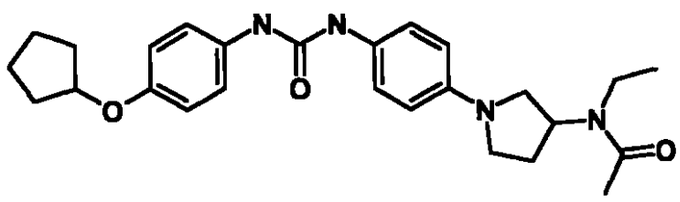
Nach Methode A, B und C wurde N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend

das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 422,53 ($C_{24}H_{30}N_4O_3$); MS (ESI): 423 (M+H+).

In analoger Weise wurden ausgehend von (*R*)- und (*S*)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid (*R*)- und (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid erhalten.

Beispiel 25

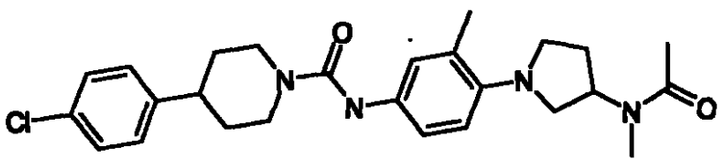
N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-ethyl-acetamid



Nach Methode A, B und C wurde N-Ethyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 450,59 ($C_{28}H_{34}N_4O_3$); MS (ESI): 451 (M+H+).

Beispiel 26

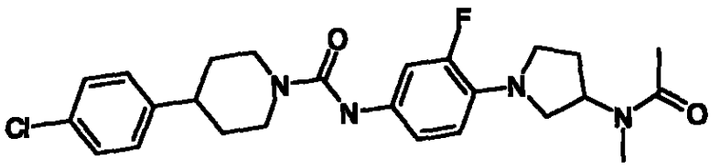
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1-Fluor-2-methyl-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 ($C_{26}H_{33}ClN_4O_2$); MS (ESI): 469 (M+H+).

Beispiel 27

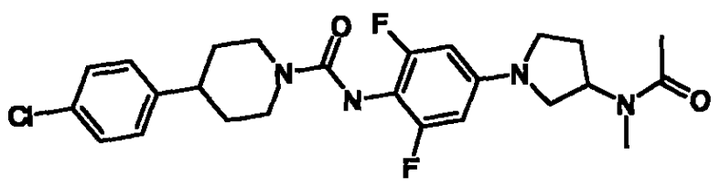
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-fluor-phenyl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,2-Difluor-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 ($C_{25}H_{30}ClFN_4O_2$); MS (ESI): 473 (M+H+).

Beispiel 28

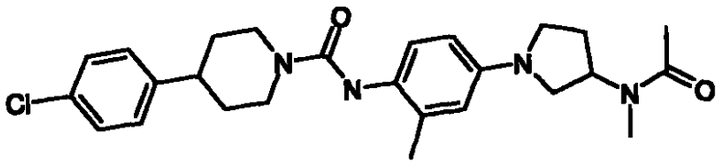
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2,6-difluor-phenyl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,3,5-Trifluor-2-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 ($C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_2$); MS (ESI): 491 (M+H+).

Beispiel 29

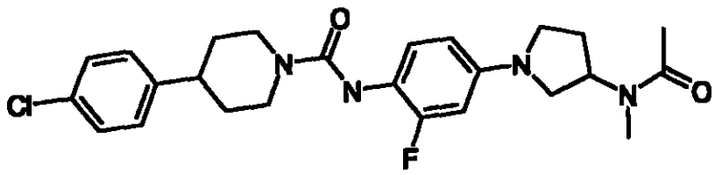
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-phenyl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-2-methyl-1-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 ($C_{26}H_{33}ClN_4O_2$); MS (ESI): 469 (M+H+).

Beispiel 30

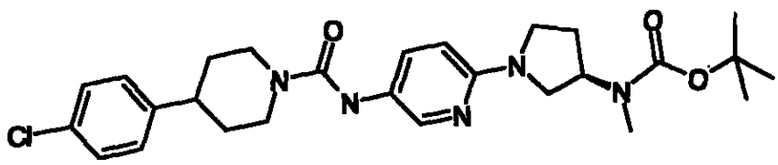
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2-fluor-phenyl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2,4-Difluor-1-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 ($C_{25}H_{30}ClFN_4O_2$); MS (ESI): 473 (M+H+).

Beispiel 31

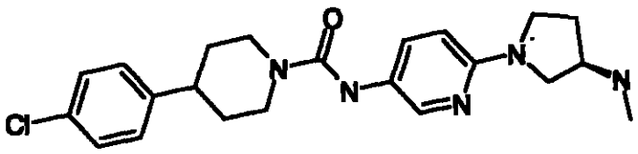
(*R*)-[1-(5-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Die Synthesesequenz zur Darstellung von (*R*)-[1-(4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester ausgehend von 2-Chlor-5-nitropyridin statt 4-Fluor-nitrobenzol wurde durchlaufen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 514,07 ($C_{27}H_{36}ClN_5O_3$); MS (ESI): 514 (M+H+).

Beispiel 32

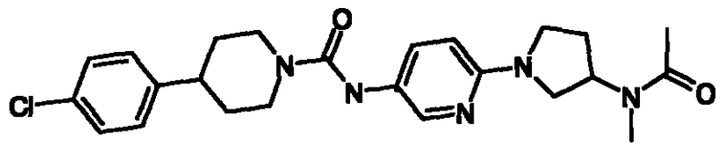
(*R*)-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid



Nach Methode G wurde (*R*)-[1-(5-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 413,95 ($C_{22}H_{28}ClN_5O$); MS (ESI): 414 (M+H+).
In analoger Weise konnte man racemisches [4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid erhalten.

Beispiel 33

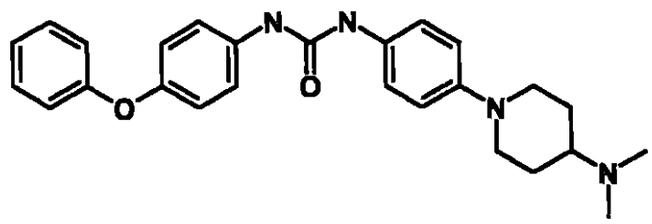
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {6-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2-Chlor-5-nitropyridin umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 ($C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_2$); MS (ESI): 491 (M+H+).

Beispiel 34

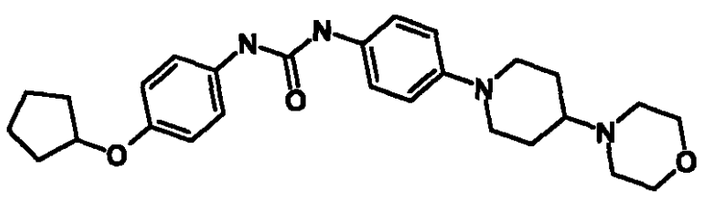
1-[4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-piperidin-4-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit CDI und 4-Phenoxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 430,55 ($C_{26}H_{30}N_4O_2$); MS (ESI): 431 (M+H+).

Beispiel 35

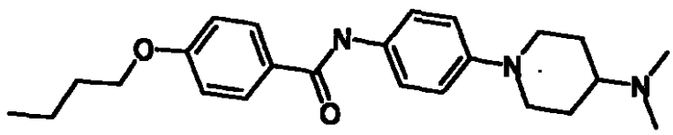
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



Nach Methode A, B und C wurde 4-Piperidin-4-yl-morpholin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 464,61 ($C_{27}H_{36}N_4O_3$); MS (ESI): 465 (M+H+).

Beispiel 36

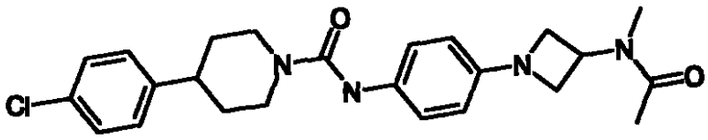
4-Butoxy-N-[4-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



Nach Methode E wurde ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit 4-4-Butoxy-benzoesäure umgesetzt . Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,55 (C24H33N3O2); MS (ESI): 396 (M+H+).

Beispiel 37

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-azetidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 440,98 (C24H29ClN4O2); MS (ESI): 441 (M+H+).

N-[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,29 (C12H17N3O); MS (ESI): 220 (M+H+).

N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid

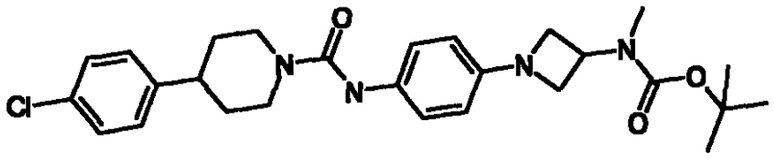
Nach Methode F wurde N-[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27 (C12H15N3O3); MS (ESI): 250 (M+H+).

N-[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid
Eine Lösung von 1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin (0,5 g) in Pyridin (1,2 mL) wurde mit Essigsäureanhydrid (0,6 mL) versetzt. Nach einer Stunde wurden flüchtige Anteile entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 235,24 (C11H13N3O3); MS (ESI): 236 (M+H+).

1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin
Nach Methode G wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 193,21 (C9H11N3O2); MS (ESI): 194 (M+H+).

[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C wurde Azetidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 293,33 (C14H19N3O4); MS (ESI): 294 (M+H+).

Beispiel 38
[1-(4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Nach Methode A wurde [1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 499,06 (C27H35ClN4O3); MS (ESI): 499 (M+H+).

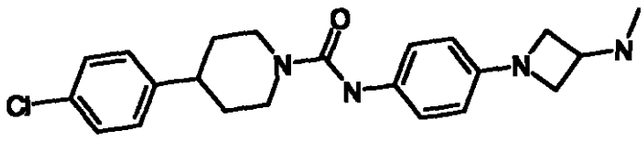
[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode B wurde Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 277,37 (C15H23N3O2); MS (ESI): 278 (M+H+).

Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode F wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 (C15H21N3O4); MS (ESI): 308 (M+H+).

Beispiel 39

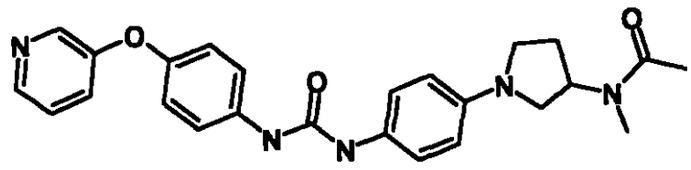
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-azetidin-1-yl)-phenyl]-amid



Nach Methode G wurde [1-(4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 398,94 (C22H27ClN4O); MS (ESI): 399 (M+H+).

Beispiel 40

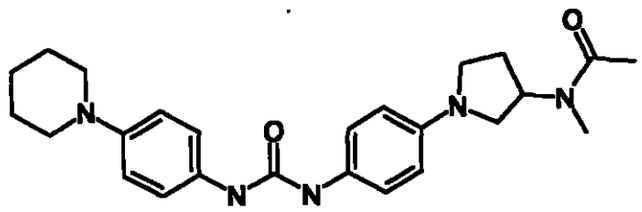
N-Methyl-N-[1-(4-[3-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,53 (C25H27N5O3); MS (ESI): 446 (M+H+).

Beispiel 41

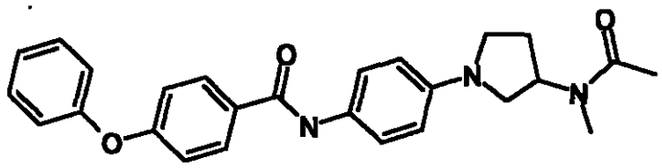
N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-Piperidin-1-yl-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 (C25H33N5O2); MS (ESI): 436 (M+H+).

Beispiel 42

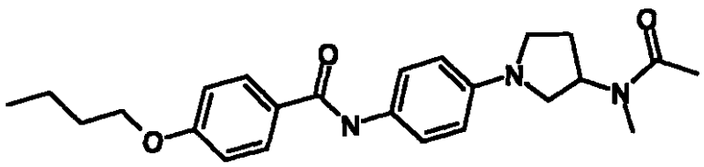
N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-phenoxy-benzamid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Phenoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 429,52 (C26H27N3O3); MS (ESI): 430 (M+H+).

Beispiel 43

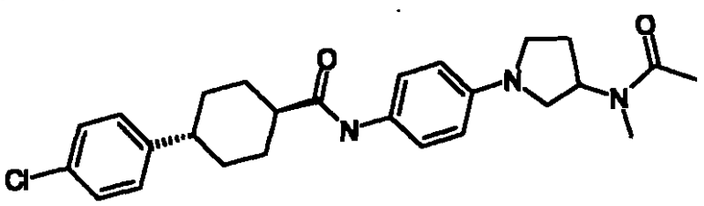
N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-butoxy-benzamid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Butoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 409,53 ($C_{24}H_{31}N_3O_3$); MS (ESI): 410 (M+H+).

Beispiel 44

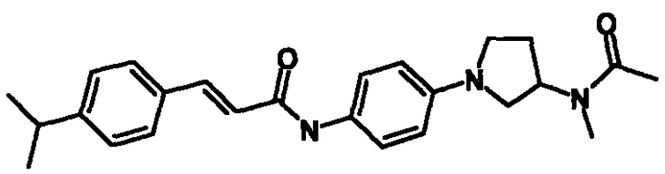
4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 454,02 ($C_{26}H_{32}ClN_3O_2$); MS (ESI): 454 (M+H+).

Beispiel 45

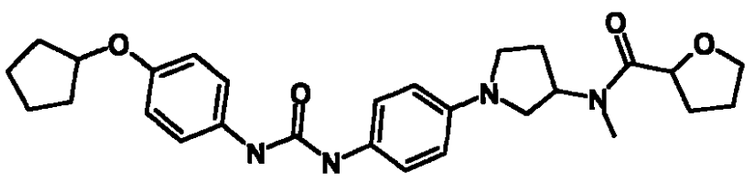
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-(4-isopropyl-phenyl)-acrylamid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 3-(4-Isopropyl-phenyl)-acrylsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 (C25H31N3O2); MS (ESI): 406 (M+H+).

Beispiel 46

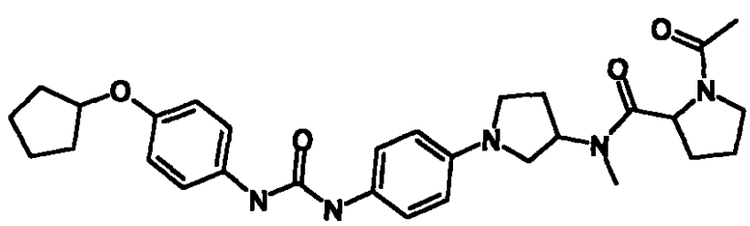
Tetrahydro-furan-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit Tetrahydro-furan-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 492,62 (C28H36N4O4); MS (ESI): 493 (M+H+).

Beispiel 47

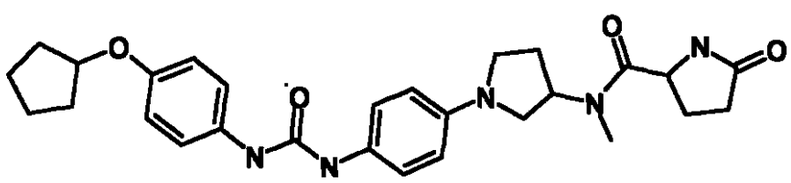
1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 533,68 (C30H39N5O4); MS (ESI): 534 (M+H+).

Beispiel 48

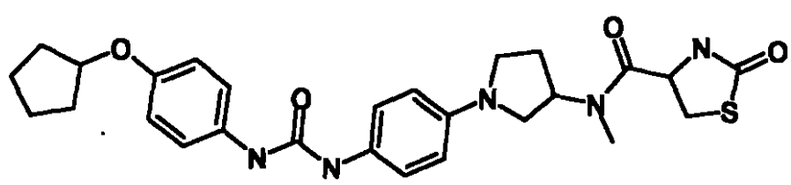
5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-[4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 505,62 (C28H35N5O4); MS (ESI): 506 (M+H+).

Beispiel 49

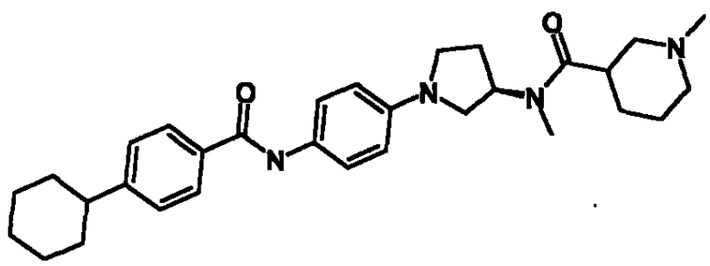
2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure (1-[4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 523,66 (C27H33N5O4S); MS (ESI): 524 (M+H+).

Beispiel 50

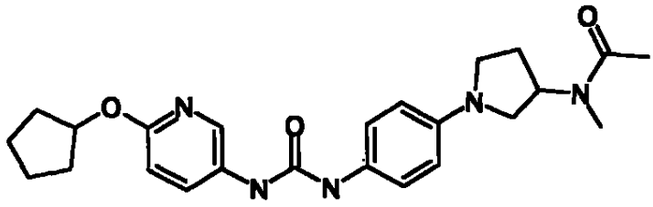
(R)-1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure {1-[4-(4-cyclohexyl-benzoylamino)-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-amid



Nach Methode E wurde (R)-4-Cyclohexyl-N-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 502,71 (C31H42N4O2); MS (ESI): 503 (M+H+).

Beispiel 51

N-(1-{4-[3-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid



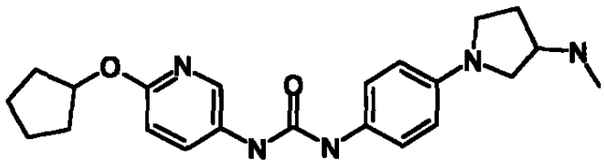
Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann 6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,55 (C24H31N5O3); MS (ESI): 438 (M+H+).

Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin

Eine Mischung aus 5-Nitro-pyridin-2-ol (14,0 g), Bromcyclopentan (8,0 g), Kaliumcarbonat (14 g) und DMF (200 mL) wurde für 6 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Das erhaltene Produkt (2-Cyclopentyloxy-5-nitro-pyridin) wurde nach Methode B hydriert.
Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 178,24 (C10H14N2O); MS (ESI): 179 (M+H+).

Beispiel 52

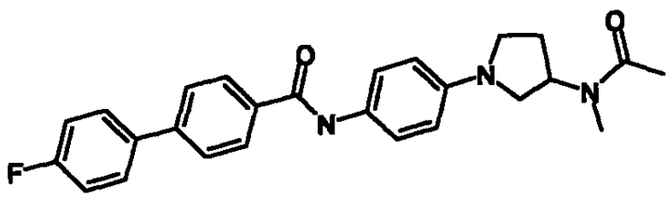
1-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



Nach Methode D wurde N-(1-[4-[3-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid mit Natronlauge behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,51 (C22H29N5O2); MS (ESI): 395 (M+H+).

Beispiel 53

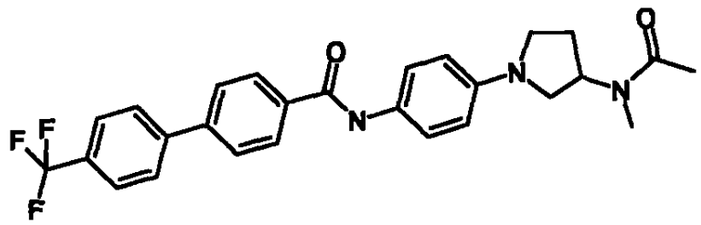
4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 431,51 ($C_{26}H_{26}FN_3O_2$); MS (ESI): 432 (M+H+).

Beispiel 54

4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 481,52 ($C_{27}H_{26}F_3N_3O_2$); MS (ESI): 482 (M+H+).

Beispiele 55 – 103

Nach Methode E wurde 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Beispiele 104 – 144

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

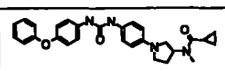
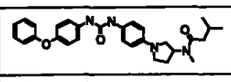
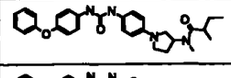
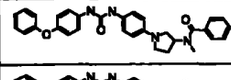
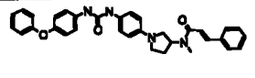
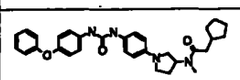
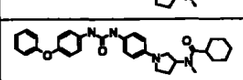
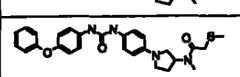
Beispiele 145-185

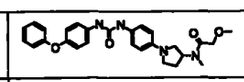
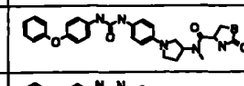
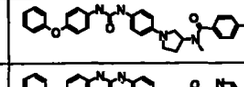
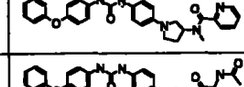
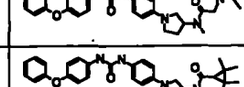
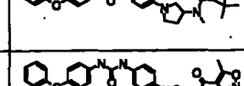
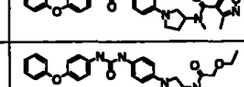
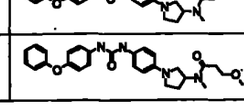
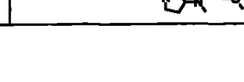
Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

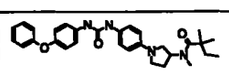
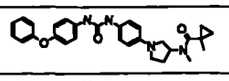
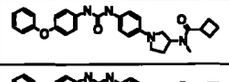
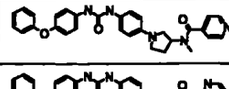
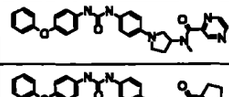
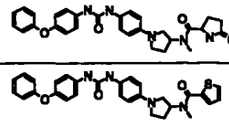
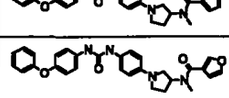
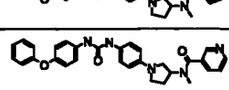
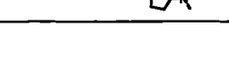
Beispiele 186-234

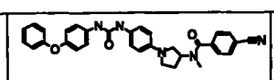
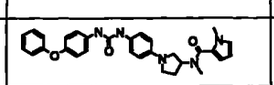
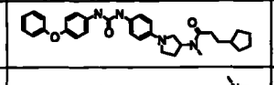
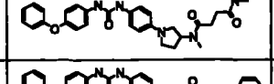
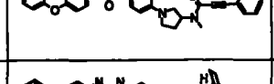
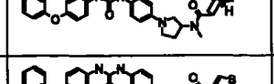
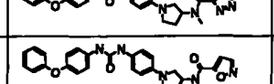
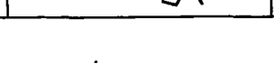
Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit verschiedenen Aminen umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

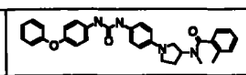
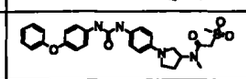
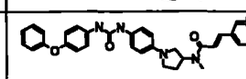
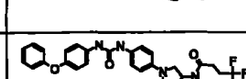
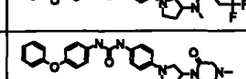
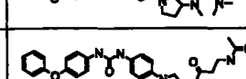
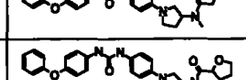
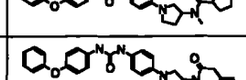
Tabelle 2

Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
55		Cyclopropancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C28H30N4O3	470,58	471
56		3,N-Dimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid	C29H34N4O3	486,62	487
57		2,N-Dimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid	C29H34N4O3	486,62	487
58		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid	C31H30N4O3	506,61	507
59		(E)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-phenyl-acrylamid	C33H32N4O3	532,65	533
60		2-Cyclopentyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C31H36N4O3	512,66	513
61		Cyclohexancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C31H36N4O3	512,66	513
62		N-Methyl-2-methylsulfanyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O3S	490,63	491

63		2-Methoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O4	474,56	475
64		2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C28H29N5O4S	531,64	532
65		4-Fluor-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid	C31H29FN4O3	524,60	525
66		Pyridin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H29N5O3	507,60	508
67		2-Acetylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H31N5O4	501,59	502
68		2,2,3,3-Tetramethyl-cyclopropancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C32H38N4O3	526,68	527
69		3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H31N5O4	525,61	526
70		2-Ethoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H32N4O4	488,59	489
71		3-Methoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid	C28H32N4O4	488,59	489

72		2,2,N-Trimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid	C30H36N4O3	500,65	501
73		1-Methyl-cyclopropancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C29H32N4O3	484,60	485
74		Cyclobutancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C29H32N4O3	484,60	485
75		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-isonicotinamid	C30H29N5O3	507,60	508
76		Pyrazin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C29H28N6O3	508,58	509
77		5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C29H31N5O4	513,60	514
78		Thiophene-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C29H28N4O3S	512,64	513
79		Furan-3-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C29H28N4O4	496,57	497
80		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-nicotinamid	C30H29N5O3	507,60	508

81		4-Cyano-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid	C32H29N5O3	531,62	532
82		1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H31N5O3	509,61	510
83		3-Cyclopentyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid	C32H38N4O3	526,68	527
84		N,N,N'-Trimethyl-N'-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-succinamid	C30H35N5O4	529,64	530
85		3-Phenyl-propinsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C33H30N4O3	530,63	531
86		(1R,4S)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C32H36N4O3	524,67	525
87		[1,2,3]Thiadiazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C27H26N6O3S	514,61	515
88		Isoxazole-5-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C28H27N5O4	497,56	498

89		2,N-Dimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid	C32H32N4O3	520,64	521
90		2-Methanesulfonyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O5S	522,63	523
91		(E)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid	C32H31N5O3	533,64	534
92		4,4,4-Trifluor-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid	C28H29F3N4O3	526,56	527
93		2-Dimethylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H33N5O3	487,61	488
94		3-Acetylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid	C29H33N5O4	515,62	516
95		Tetrahydro-furan-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C29H32N4O4	500,60	501
96		N-Methyl-2-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C30H31N5O4	525,61	526

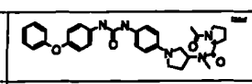
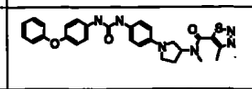
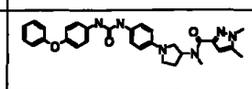
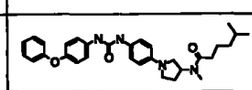
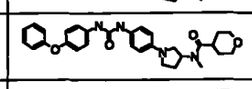
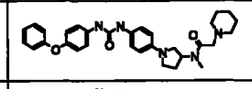
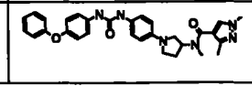
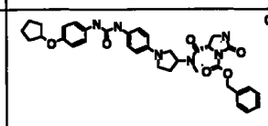
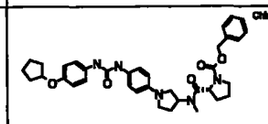
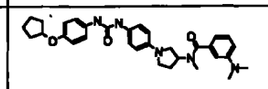
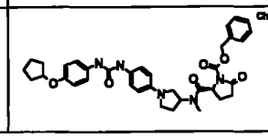
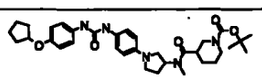
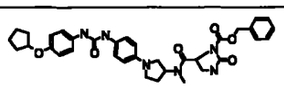
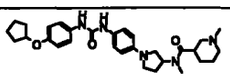
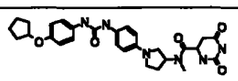
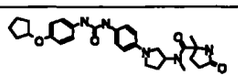
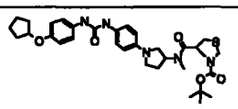
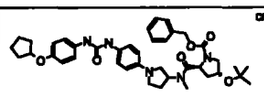
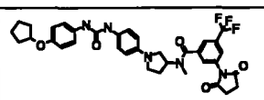
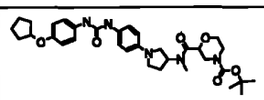
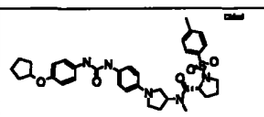
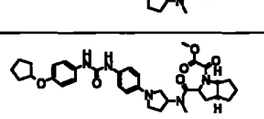
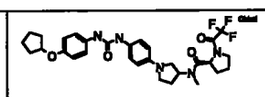
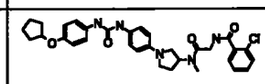
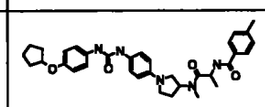
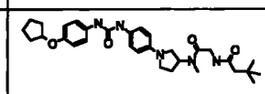
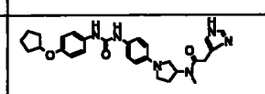
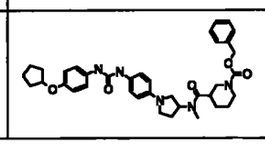
97		(S)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C31H35N5O4	541,66	542
98		4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C28H28N6O3S	528,64	529
99		1,5-Dimethyl-1H-pyrazole-3-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H32N6O3	524,63	525
100		5-Methyl-hexanoic acid methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C31H38N4O3	514,67	515
101		Tetrahydro-pyran-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H34N4O4	514,63	515
102		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-piperidin-1-yl-acetamid	C31H37N5O3	527,67	528
103		1,3-Dimethyl-1H-pyrazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid	C30H32N6O3	524,63	525

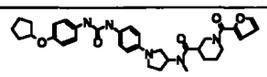
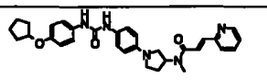
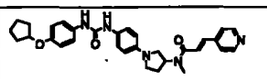
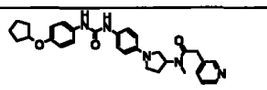
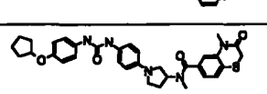
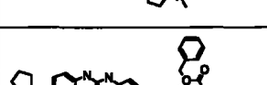
Tabelle 3

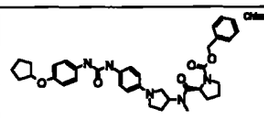
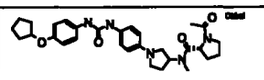
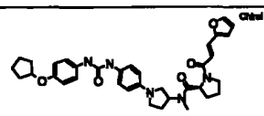
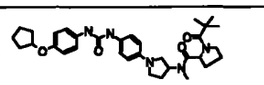
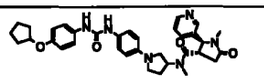
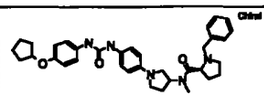
Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekular-gewicht	M+H+
104		(S)-5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C35H40N6O6	640,75	641
105		(R)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C36H43N5O5	625,77	626
106		N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-dimethylamino-N-methyl-benzamid	C32H39N5O3	541,70	542
107		(S)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C36H41N5O6	639,76	640

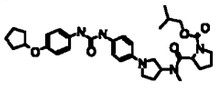
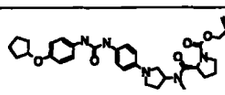
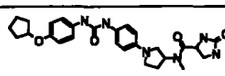
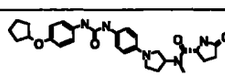
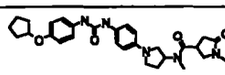
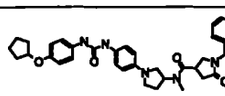
108		3-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester	C34H47N5O5	605,78	606
109		5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C35H40N6O6	640,75	641
110		1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C30H41N5O3	519,69	520
111		2,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C28H34N6O5	534,62	535
112		2-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C29H37N5O4	519,65	520
113		4-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-thiazolidin-3-carbonsäure tert-butylester	C32H43N5O5S	609,79	610

114		(2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzylester	C40H51N5O6	697,88	698
115		N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-N-methyl-5-trifluormethyl-benzamid	C35H36F3N5O5	663,70	664
116		2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-morpholin-4-carbonsäure tert-butylester	C33H45N5O8	607,76	608
117		(R)-1-(Toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H43N5O5S	645,83	646
118		{(3aS,6aS)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-yl}-oxo-acetic acid methyl ester	C34H43N5O6	617,75	618

119		(S)-1-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C30H36F3N5O4	587,65	588
120		2-Chlor-N-[[(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl]-benzamid	C32H36ClN5O4	590,13	590
121		N-[1-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-ethyl]-4-methyl-benzamid	C34H41N5O4	583,74	584
122		N-[[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl]-3,3-dimethyl-butyramid	C31H43N5O4	549,72	550
123		N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-N-methyl-acetamid	C28H34N6O3	502,62	503
124		3-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester	C37H45N5O5	639,80	640

125		1-(Furan-2-carbonyl)-piperidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C34H41N5O5	599,74	600
126		(E)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-3-pyridin-2-yl-acrylamid	C31H35N5O3	525,66	526
127		(E)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-3-pyridin-4-yl-acrylamid	C31H35N5O3	525,66	526
128		N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-2-pyridin-3-yl-acetamid	C30H35N5O3	513,65	514
129		4-Methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C33H37N5O4S	599,76	600
130		2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester	C37H45N5O5	639,80	640

131		(S)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester	C36H43N5O5	625,77	626
132		(R)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C30H39N5O4	533,68	534
133		(S)-1-((E)-3-Furan-2-yl-acryloyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H41N5O5	611,75	612
134		1-(2,2-Dimethyl-propionyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C33H45N5O4	575,76	576
135		(trans)-1-Methyl-5-oxo-2-pyridin-3-yl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C34H40N6O4	596,74	597
136		(S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H43N5O3	581,76	582

137		2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure isobutylester	C33H45N5O5	591,76	592
138		(S)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure allyl ester	C32H41N5O5	575,71	576
139		2-Oxo-imidazolidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C27H34N6O4	506,61	507
140		(R)-5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C28H35N5O4	505,62	506
141		1-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C29H37N5O4	519,65	520
142		1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H41N5O4	595,75	596

WO 2004/072025

PCT/EP2004/001342

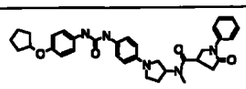
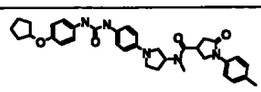
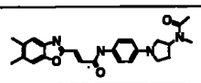
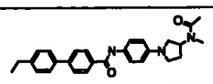
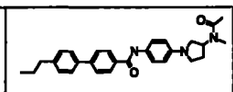
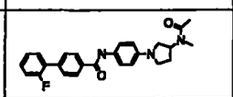
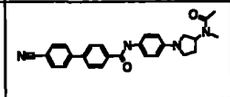
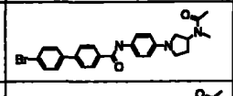
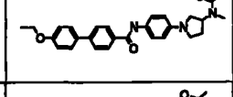
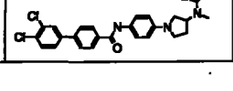
143		5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C34H39N5O4	581,72	582
144		5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid	C35H41N5O4	595,75	596

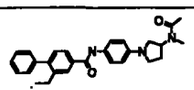
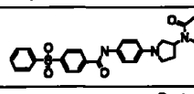
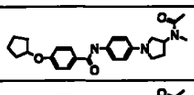
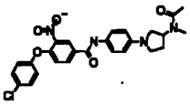
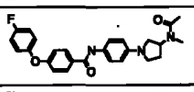
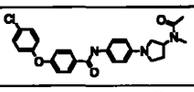
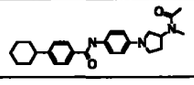
Tabelle 4

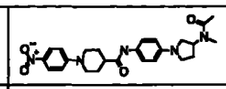
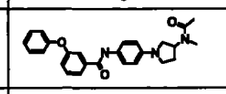
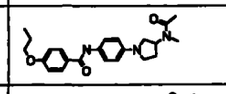
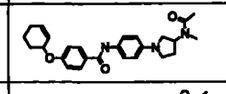
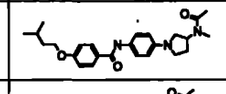
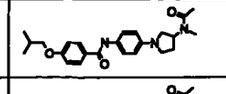
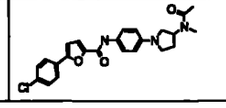
Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekular-gewicht	M+H+
145		(E)-N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-(5,6-dimethyl-benzooxazol-2-yl)-acrylamid	C25H28N4O3	432,53	433
146		4'-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C28H31N3O2	441,58	442

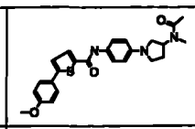
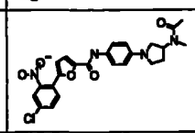
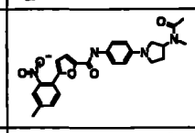
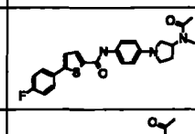
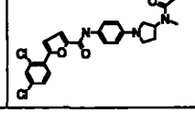
192

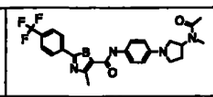
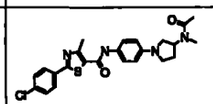
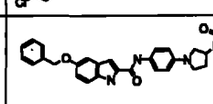
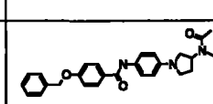
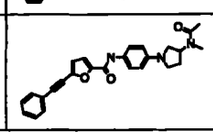
147		4'-Propyl-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C29H33N3O2	455,61	456
148		2'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C28H26FN3O2	431,51	432
149		4'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C27H26N4O2	438,53	439
150		4'-Brom-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C28H26BrN3O2	492,42	492
151		4'-Ethoxy-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C28H31N3O3	457,58	458
152		3',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H25Cl2N3O2	482,41	482

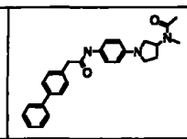
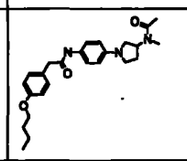
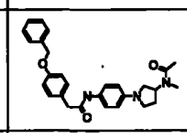
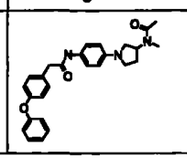
143

153		2-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C28H31N3O2	441,58	442
154		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-benzolsulfonyl-benzamid	C26H27N3O4S	477,59	478
155		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-cyclopentyloxy- benzamid	C25H31N3O3	421,54	422
156		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-(4-chlor-phenoxy)-3-nitro-benzamid	C26H25ClN4O5	508,97	509
157		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-(4-fluor-phenoxy)-benzamid	C26H26FN3O3	447,51	448
158		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-(4-chlor-phenoxy)-benzamid	C26H26ClN3O3	463,97	464
159		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-cyclohexyl-benzamid	C26H33N3O2	419,57	420

160		1-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H31N5O4	485,56	486
161		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-3-phenoxy-benzamid	C26H27N3O3	429,52	430
162		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-propoxy-benzamid	C23H29N3O3	395,51	396
163		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-(cyclohex-2-enyloxy)-benzamid	C26H31N3O3	433,56	434
164		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-(3-methyl-butoxy)-benzamid	C25H33N3O3	423,56	424
165		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-isobutoxy-benzamid	C24H31N3O3	409,53	410
166		5-(4-Chlor-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C24H24ClN3O3	437,93	438

167		5-(4-Methoxy-phenyl)-thiophene-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H27N3O3S	449,58	450
168		5-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C24H23ClN4O5	482,93	483
169		5-(4-Methyl-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H26N4O5	462,51	463
170		5-(4-Fluor-phenyl)-thiophene-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C24H24FN3O2S	437,54	438
171		5-(2,4-Dichlor-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C24H23Cl2N3O3	472,38	472

172		4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H25F3N4O2S	502,56	503
173		2-(4-Chlor-phenyl)-4-methyl-thiazol-5-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C24H25ClN4O2S	469,01	469
174		5-Benzyloxy-1H-indole-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C29H30N4O3	482,59	483
175		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-benzyloxy-benzamid	C27H29N3O3	443,55	444
176		5-Phenylethinyl-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H25N3O3	427,51	428

177		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-biphenyl-4-yl-acetamid	C27H29N3O2	427,55	428
178		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-butoxy-phenyl)-acetamid	C25H33N3O3	423,56	424
179		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-benzyloxy-phenyl)-acetamid	C28H31N3O3	457,58	458
180		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-phenoxy-phenyl)-acetamid	C27H29N3O3	443,55	444

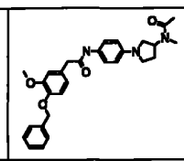
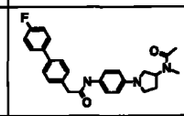
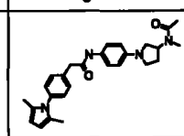
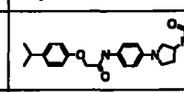
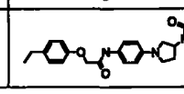
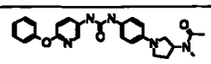
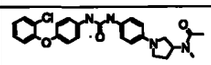
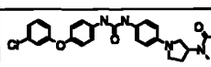
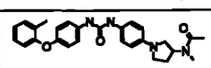
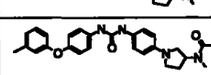
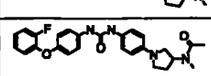
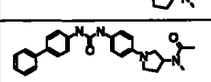
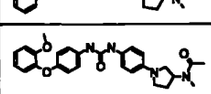
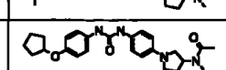
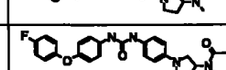
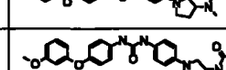
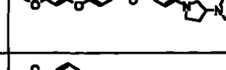
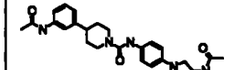
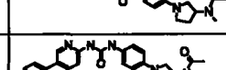
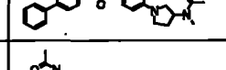
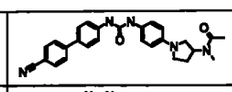
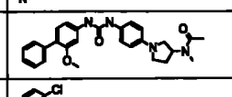
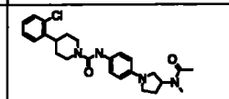
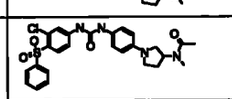
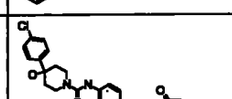
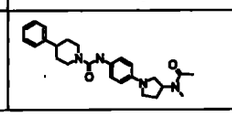
181		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-acetamid	C29H33N3O4	487,60	488
182		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-acetamid	C27H28FN3O2	445,54	446
183		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-[4-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-phenyl]-acetamid	C27H32N4O2	444,58	445
184		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-isopropyl-phenoxy)-acetamid	C24H31N3O3	409,53	410
185		N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-ethyl-phenoxy)-acetamid	C23H29N3O3	395,51	396

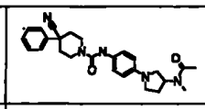
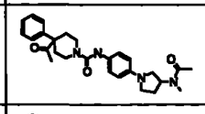
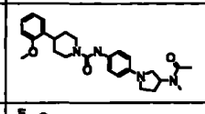
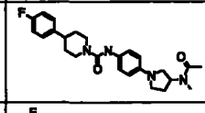
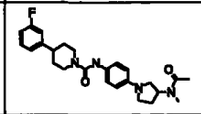
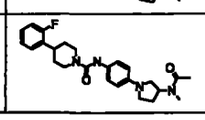
Tabelle 5

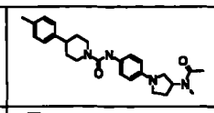
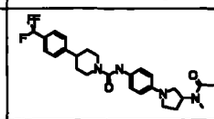
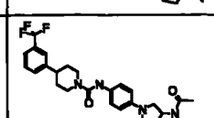
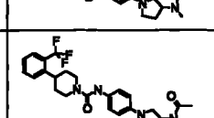
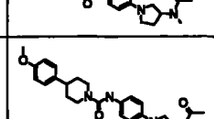
Bsp. No.	Struktur	Name	Summenformel	Molekular-gewicht	M+H+
186		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C25H27N5O3	445,53	446
187		N-[1-(4-{3-[4-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C26H27ClN4O3	478,98	479
188		N-[1-(4-{3-[4-(3-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C26H27ClN4O3	478,98	479
189		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-o-tolyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O3	458,57	459
190		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-m-tolyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C27H30N4O3	458,57	459
191		N-[1-(4-{3-[4-(2-Fluor-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C26H27FN4O3	462,53	463
192		N-{1-[4-(3-Biphenyl-4-yl-ureido)-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-N-methyl-acetamid	C26H28N4O2	428,54	429
193		N-[1-(4-{3-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C27H30N4O4	474,56	475

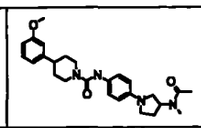
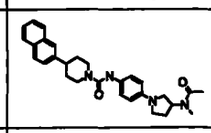
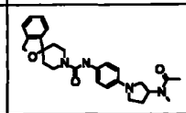
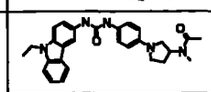
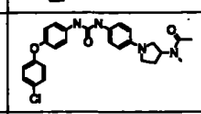
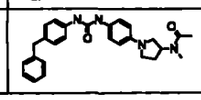
194		N-(1-{4-[3-(4-Isobutoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C24H32N4O3	424,55	425
195		N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C25H32N4O3	436,56	437
196		N-[1-(4-{3-[4-(4-Fluor-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C26H27FN4O3	462,53	463
197		N-[1-(4-{3-[4-(3-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C27H30N4O4	474,56	475
198		4-(3-Acetylamino-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C27H35N5O3	477,61	478
199		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C25H27N5O2	429,53	430
200		N-(1-{4-[3-(2-Acetylamino-4-phenylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C28H31N5O3S	517,65	518

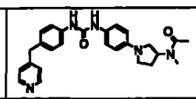
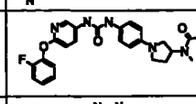
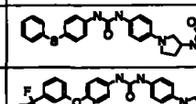
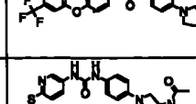
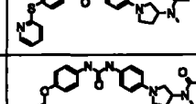
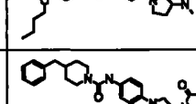
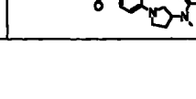
157.

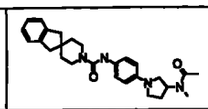
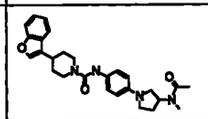
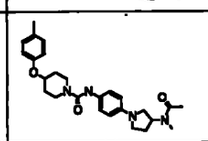
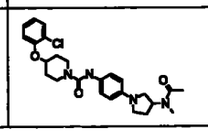
201		N-(1-{4-[3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H27N5O2	453,55	454
202		N-(1-{4-[3-(2-Methoxy-biphenyl-4-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H30N4O3	458,57	459
203		4-(2-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H31ClN4O2	455,00	455
204		N-(1-{4-[3-(4-Benzolsulfonyl-3-chlor-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C26H27ClN4O4S	527,05	527
205		4-(4-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H31ClN4O3	471,00	471
206		4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H32N4O2	420,56	421

207		4-Cyano-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H31N5O2	445,57	446
208		4-Acetyl-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C27H34N4O3	462,60	463
209		4-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H34N4O3	450,59	451
210		4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H31FN4O2	438,55	439
211		4-(3-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H31FN4O2	438,55	439
212		4-(2-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H31FN4O2	438,55	439

213		4-p-Tolyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H34N4O2	434,59	435
214		4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H31F3N4O2	488,56	489
215		4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H31F3N4O2	488,56	489
216		4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H31F3N4O2	488,56	489
217		4-(4-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H34N4O3	450,59	451

218		4-(3-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H34N4O3	450,59	451
219		4-Naphthalen-2-yl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C29H34N4O2	470,62	471
220		Benzo[c]-1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-car {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C28H32N4O3	448,57	449
221		N-(1-{4-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C28H31N5O2	469,59	470
222		N-[1-(4-{3-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C28H27ClN4O3	478,98	479
223		N-(1-{4-[3-(4-Benzyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C27H30N4O2	442,57	443

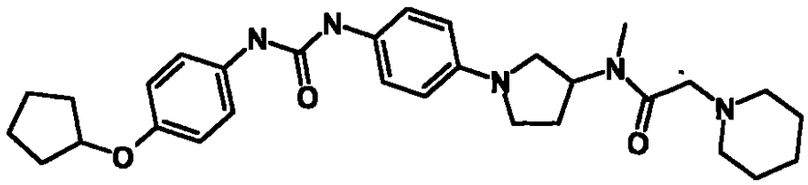
224		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-pyridin-4-ylmethyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H30F3N5O4	443,55	444
225		N-[1-(4-[3-[6-(2-Fluor-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid	C25H26FN5O3	463,52	464
226		N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid	C28H28N4O2S	460,60	461
227		N-Methyl-N-[1-(4-{3-[4-(3-trifluormethyl-phenoxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid	C27H27F3N4O3	512,54	513
228		N-Methyl-N-[1-(4-{3-[6-(pyridin-2-ylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid	C26H27F3N6O4S	462,58	463
229		N-(1-{4-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid	C24H32N4O3	424,55	425
230		4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C28H34N4O2	434,59	435

231		Benzo-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C27H34N4O2	446,60	447
232		4-Benzofuran-3-yl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C27H32N4O3	460,58	461
233		4-p-Tolyloxy-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C26H34N4O3	450,59	451
234		4-(2-Chlor-phenoxy)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid	C25H31ClN4O3	471,00	471

158
159

Beispiel 235

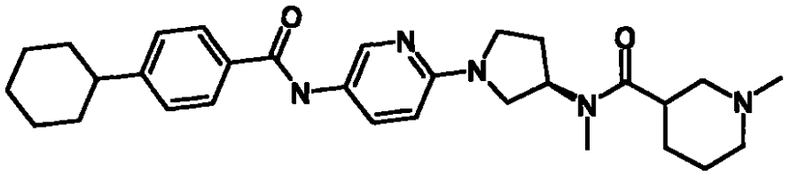
N-(1-[4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-2-piperidin-1-yl-acetamid



Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit Piperidin-1-yl-essigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 519,69 (C30H41N5O3); MS (ESI): 520 (M+H+).

Beispiel 236

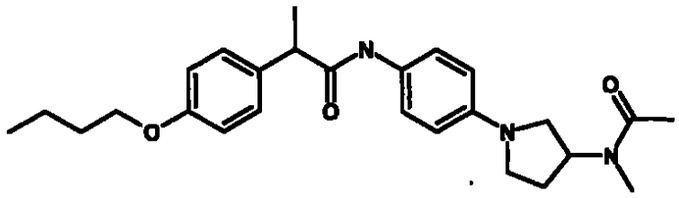
1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure {(*R*)-1-[5-(4-cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-amid



Nach Methode E wurde (*R*)-4-Cyclohexyl-N-[6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 503,69 (C30H41N5O2); MS (ESI): 504 (M+H+).

Beispiel 237

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-butoxy-phenyl)-propionamid



Methode H

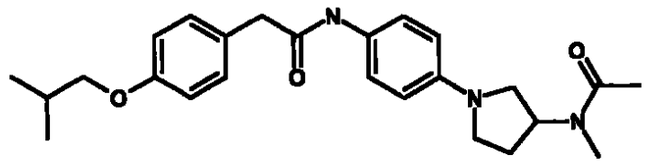
Zu einer Lösung von N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid (27 mg) in DMF (1 mL) wurden Cäsiumcarbonat (36 mg) und n-Butylbromid (15 mg) zugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus Diethylether/Methanol kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,59 ($C_{26}H_{35}N_3O_3$); MS(ESI): 438 (M+H+).

N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid

Nach Methode I wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 2-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 381,48 ($C_{22}H_{27}N_3O_3$); MS(ESI): 382 (M+H+).

Beispiel 238

N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-isobutoxy-phenyl)-acetamid



Nach Methode H wurde N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-hydroxy-phenyl)-acetamid mit Isobutylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 423,56 ($C_{25}H_{33}N_3O_3$); MS(ESI): 424 (M+H+).

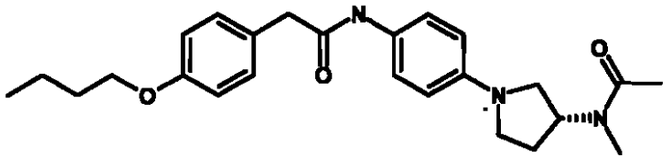
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-acetamid

Methode I

4-Hydroxyphenylessigsäure (305 mg), 1-Hydroxybenzotriazol (300 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (480 mg) in DMF (5 mL) wurden mit N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid (470 mg) für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und aus Diethylether kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 367,45 ($C_{21}H_{25}N_3O_3$); MS(ESI): 368 (M+H+).

Beispiel 239

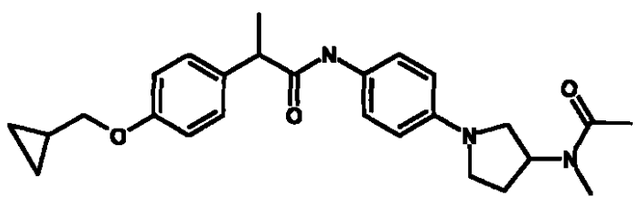
(*R*)-N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-butoxy-phenyl)-acetamid



Nach Methode E wurde (*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Butoxyphenylessigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 423,56 ($C_{25}H_{33}N_3O_3$); MS(ESI): 424 (M+H+).

Beispiel 240

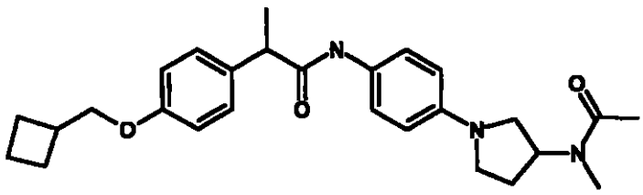
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-cyclopropylmethoxy-phenyl)-propionamid



Nach Methode H wurde N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid mit Brommethylcyclopropan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 ($C_{26}H_{33}N_3O_3$); MS(ESI): 436 (M+H+).

Beispiel 241

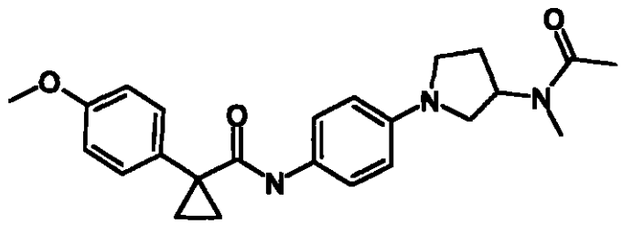
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-cyclobutylmethoxy-phenyl)-propionamid



Nach Methode H wurde N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid mit Brommethylcyclobutan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 449,60 ($C_{27}H_{35}N_3O_3$); MS(ESI): 450 (M+H+).

Beispiel 242

1-(4-Methoxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

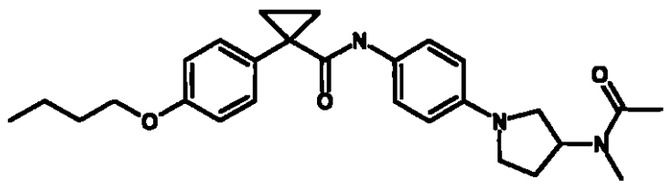


Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 1-(4-Methoxyphenyl)-1-cyclopropancarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 407,52 ($C_{24}H_{29}N_3O_3$); MS(ESI): 408 (M+H+).

162
163

Beispiel 243

1-(4-Butoxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



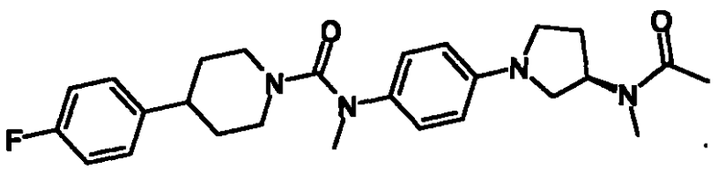
Nach Methode H wurde 1-(4-Hydroxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit n-Butylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 449,60 (C27H35N3O3); MS(ESI): 450 (M+H+).

1-(4-Hydroxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

Zu einer Lösung von 1-(4-Methoxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid (540 mg) in Dichlormethan (5,5 mL) wurde bei 0°C Bortribromid-Dimethylsulfid (460 mg) zugegeben. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und durch Chromatographie (Kieselgel, Toluol/Ethanol/Ethylacetat 8:1:1 unter Zusatz von 0,1% Triethylamin) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 393,49 (C23H27N3O3); MS(ESI): 394 (M+H+).

Beispiel 244

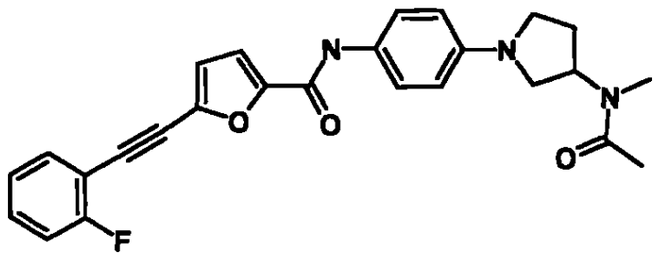
(*R*)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-N-methyl-amid



Eine Suspension von Natriumhydrid (95%ig in Öl; 0,005 g) in DMF (1 mL) wurde mit (*R*)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid (22 mg) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde Iodmethan (0,02 mL) zugesetzt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt und der Rückstand aus Pentan kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 452,58 ($C_{26}H_{33}FN_4O_2$); MS (ESI): 453 (M+H+).

Beispiel 245

5-2-[(2-Fluor-phenyl)-ethinyl]-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Methode J

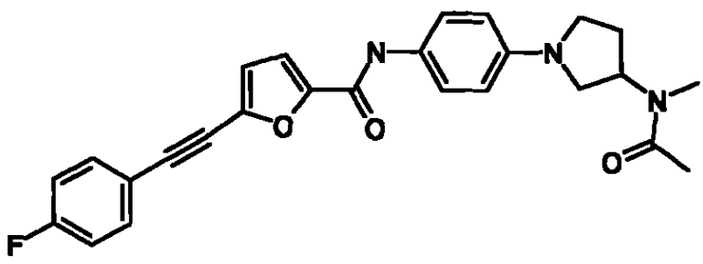
Unter inerten Bedingungen wurden zu einer Suspension von Palladium bis(tri-tert.-butylphosphin)dichlorid (3,8 mg) und Kupfer(I)-Iodid (0,9 mg) in DMF (0,5 mL) zunächst Diisopropylamin (14,9 mg) und dann eine Lösung von 5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid (50,0 mg) und 1-Ethinyl-2-fluorbenzol (17,7 mg) in Dioxan (0,5 mL) und DMF (0,2 mL) zugegeben. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde mit Ethylacetat verdünnt, über Kieselgel filtriert, das Filtrat eingeengt und über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,18 ($C_{26}H_{24}FN_3O_3$); MS(ESI): 446 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 5-Brom-2-furancarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 406,28 (C18H20BrN3O3); MS(ESI): 407 (M+H+).

Beispiel 246

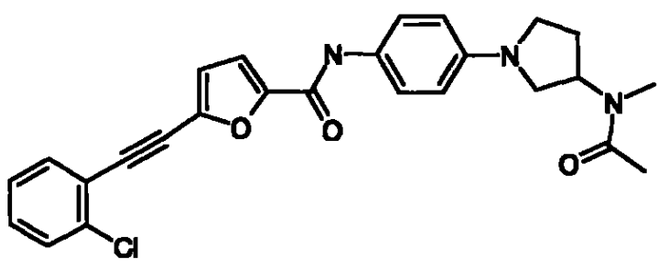
5-2-[(4-Fluor-phenyl)-ethinyl]-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode J wurde 5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit 1-Ethinyl-4-fluorbenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,18 (C26H24FN3O3); MS(ESI): 446 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 247

5-2-[(2-Chlor-phenyl)-ethinyl]-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

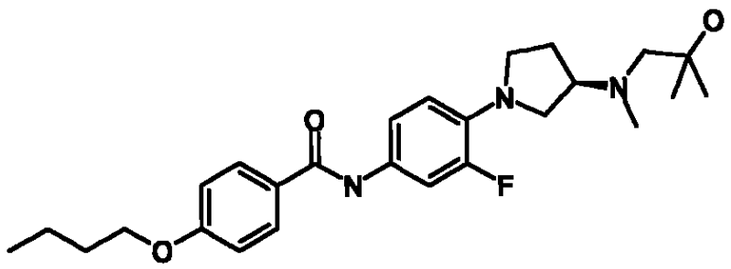


Nach Methode J wurde 5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit 1-Ethinyl-2-chlorbenzol umgesetzt. Man erhielt so

das Produkt mit dem Molekulargewicht 461,15 ($C_{26}H_{24}ClN_3O_3$); MS(ESI): 462 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 248

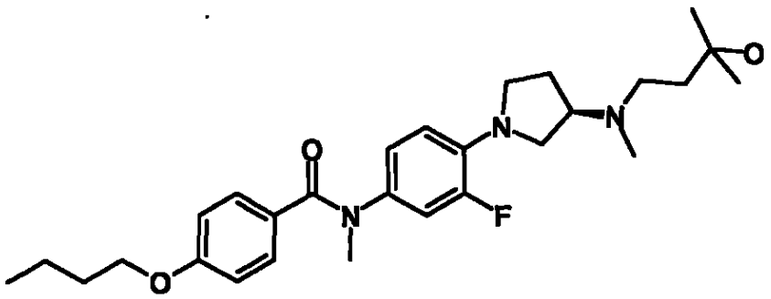
R-4-Butoxy-N-(3-fluor-4-{3-[(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-benzamid



Eine Lösung von (R)-4-Butoxy-N-[3-fluor-4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (0,03 g) und Isobutylenoxid in Ethanol (5 mL) wurden 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 457,59 ($C_{26}H_{36}FN_3O_3$); MS (ESI): 458 (M+H+).

Beispiel 249

R-4-Butoxy-N-(3-fluor-4-{3-[(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-N-methyl-benzamid



Eine Lösung von (R)-4-Butoxy-N-[3-fluor-4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (0,03 g), Triethylamin (0,02 g) und 4-Brom-2-methyl-butan-2-ol (0,03 g)

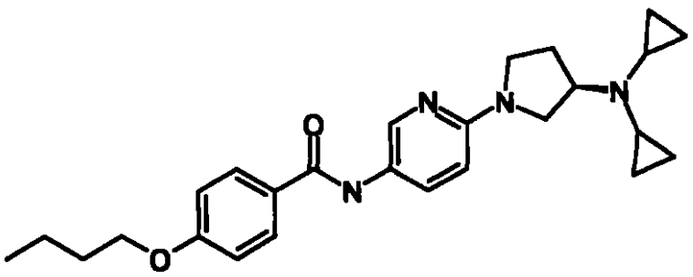
in DMF (2 mL) wurde 16 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde Ethylacetat (100 mL) hinzugegeben, mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 471,62 ($C_{27}H_{38}FN_3O_3$); MS (ESI): 472 (M+H+).

4-Brom-2-methyl-butan-2-ol

Eine Lösung von 3-Brompropionsäure-ethylester (10 g) in Diethylether (100 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit Methylmagnesiumbromid (3M in Diethylether; 46 mL) versetzt. Hierbei wurde der Ansatz über 20 °C und unter 35 °C gehalten. Nach 2 Stunden wurde die Mischung auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Dann wurde mit Diethylether extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhielt so das gewünschte Produkt.

Beispiel 250

R-4-Butoxy-N-[6-(3-dicyclopropylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid



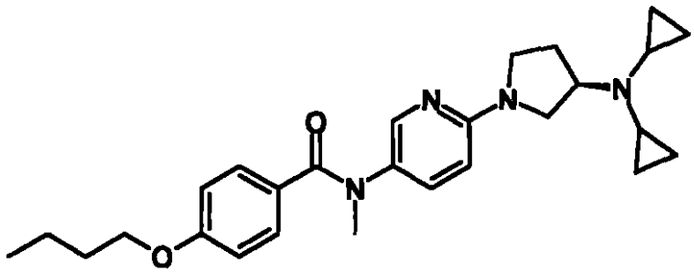
Methode K

Eine Lösung aus (R)-N-[6-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-4-butoxy-benzamid (0,065 g) in Methanol (2 mL) wurde mit Eisessig (0,11 mL), und [(1-ethoxycyclopropyl)-oxy]-trimethylsilan (0,19 g) versetzt. Anschließend wurde Natriumcyanoborhydrid (0,051 g) zugegeben und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung filtriert, konzentriert, in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumhydroxid (2N; 20 mL) und Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand

wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 434,59 ($C_{26}H_{34}N_4O_2$); MS (ESI): 435 (M+H+).

Beispiel 251

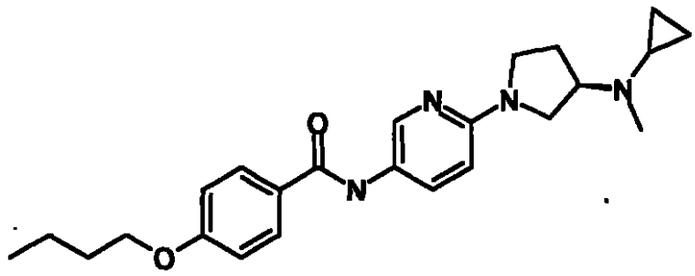
R-4-Butoxy-N-[6-(3-dicyclopropylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-methyl-benzamid



Nach Methode F wurde (R)-4-Butoxy-N-[6-(3-dicyclopropylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid methyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 448,61 ($C_{27}H_{36}N_4O_2$); MS (ESI): 449 (M+H+).

Beispiel 252

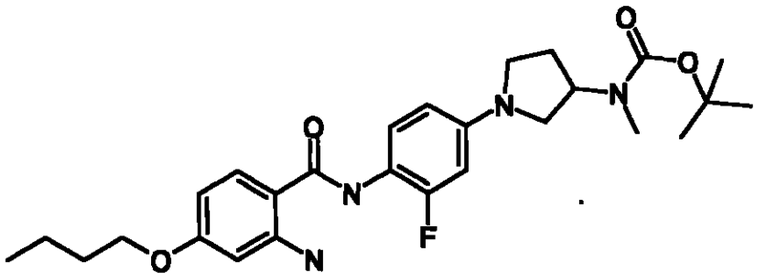
R-4-Butoxy-N-[6-[3-(cyclopropyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl]-benzamid



Nach Methode K wurde (R)-4-Butoxy-N-[6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid cyclopropyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 408,551 ($C_{24}H_{32}N_4O_2$); MS (ESI): 409 (M+H+).

Beispiel 253

{1-[4-(2-Amino-4-butoxy-benzoylamino)-3-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester



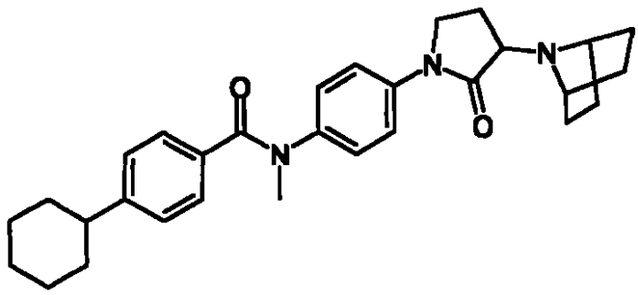
Nach Methode E wurde [1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Butoxy-2-nitro-benzoesäure umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 500,62 ($C_{27}H_{37}FN_4O_4$); MS (ESI): 501 (M+H+).

4-Butoxy-2-nitro-benzoesäure

Eine Lösung aus 4-Fluor-2-nitro-benzoesäure (1,81 g) in Butanol (20 mL) wurde mit Schwefelsäure (3 mL) versetzt und 4 Stunden bei 110 °C gerührt. Es wurde Ethylacetat (100 mL) hinzugefügt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung (3 x 50 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (2,2 g) wurde bei –10 °C zu einer Natriumbutoxylat Lösung, hergestellt aus Butanol (20 mL) und Natriumhydrid (2,18 g) bei –10 °C, unter Argon zugetropft und anschließend 20 Stunden gerührt. Es wurde Ethylacetat (100 mL) hinzugegeben, mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Der 4-Butoxy-2-nitro-benzoesäurebutylester wurde bei Raumtemperatur über 3 Stunden mit Natriumhydroxid (5N; 100 mL) in Ethanol verseift. Es wurde mit Salzsäure (10N; 100 mL) sauer gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 239,23 ($C_{11}H_{13}NO_5$); MS (ESI): 240 (M+H+).

Beispiel 254

N-[4-[3-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid



Methode L

Eine Mischung von N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid (100 mg), Kaliumcarbonat (60 mg), 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan (44 mg) und DMF (2 mL) wurde für 6 Stunden bei 50°C gehalten. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 471,65 (C30H37N3O2); MS (ESI): 472 (M+H+).

N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid

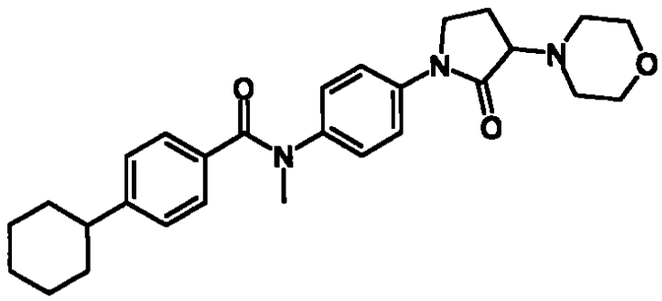
N-(4-Amino-phenyl)-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid (3,0 g) in Acetonitril (30 mL) wurde mit Trinatriumphosphat (0,95 g) versetzt und bei 0°C 2-Brom-4-chlorbutyrylbromid (2,9 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurde eine Lösung von Natriumhydroxid (0,85 g) in Wasser (10 mL) zugesetzt und die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Danach wurde die gleiche Menge Natronlauge zugesetzt und weitere 48 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Heptan 1:2) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 455,40 (C24H27BrN2O2); MS (ESI): 456 (M+H+).

N-(4-Amino-phenyl)-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid

4-Cyclohexylcarbonsäure (5,0 g) und 4-Nitrophenylisocyanat (4,0 g) wurden in Toluol (150 mL) für 3 Stunden gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das erhaltene Amid wurde nach Methode F methyliert und nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 308,43 (C20H24N2O); MS (ESI): 309 (M+H+).

Beispiel 255

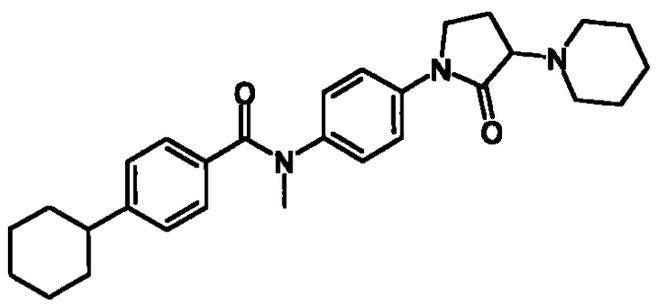
4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(3-morpholin-4-yl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Morpholin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 461,61 (C28H35N3O3); MS (ESI): 462 (M+H+).

Beispiel 256

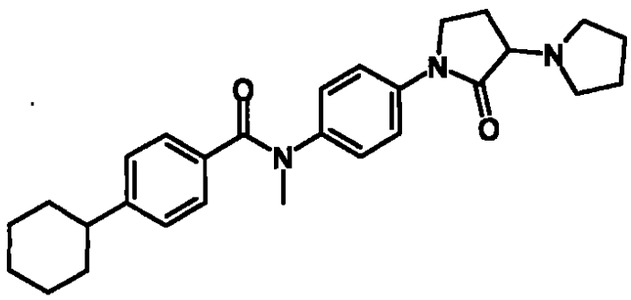
4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(2-oxo-3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 459,64 ($C_{29}H_{37}N_3O_2$); MS (ESI): 460 (M+H+).

Beispiel 257

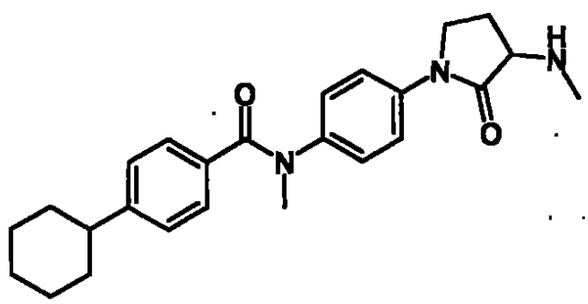
4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(2'-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-1'-yl)-phenyl]-benzamid



Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Pyrrolidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,61 ($C_{28}H_{35}N_3O_2$); MS (ESI): 446 (M+H+).

Beispiel 258

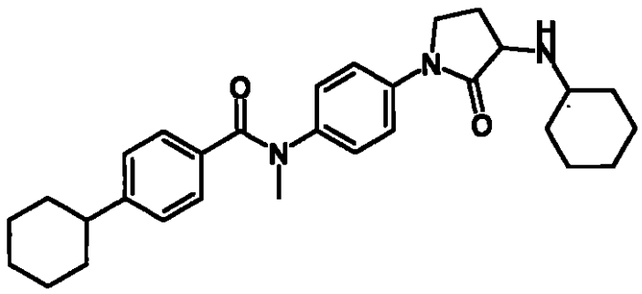
4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Methylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 ($C_{25}H_{31}N_3O_2$); MS (ESI): 406 (M+H+).

Beispiel 259

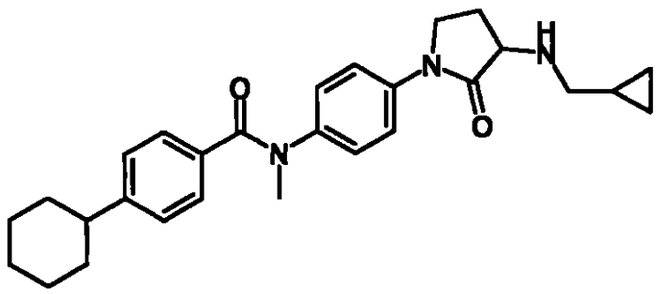
4-Cyclohexyl-N-[4-(3-cyclohexylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-N-methyl-benzamid



Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Cyclohexylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 473,66 (C30H39N3O2); MS (ESI): 474 (M+H+).

Beispiel 260

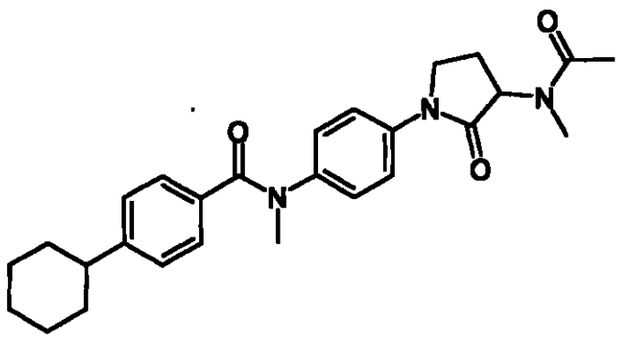
4-Cyclohexyl-N-[4-[3-(cyclopropylmethyl-amino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-N-methyl-benzamid



Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Cyclopropylmethylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,61 (C28H35N3O2); MS (ESI): 446 (M+H+).

Beispiel 261

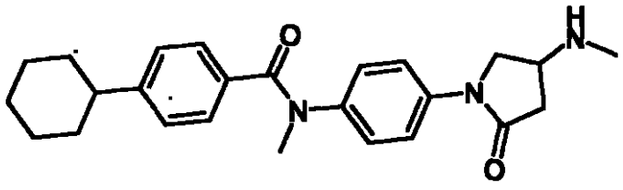
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid



4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (52 mg) wurde mit Pyridin (0.5 mL) und Acetanhydrid (130 mg) versetzt und nach 3 Stunden flüchtige Anteile im Vakuum entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 447,58 (C27H33N3O3); MS (ESI): 448 (M+H+).

Beispiel 262

4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(4-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



1-{4-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-methyl-amino]-phenyl}-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1,5 g) wurde mit tert-Butanol (8 mL), Triethylamin (350 mg) und schliesslich mit Diphenylphosphorylazid (1,18 g) versetzt und für 48 Stunden auf 95°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde nach Methode G weiter

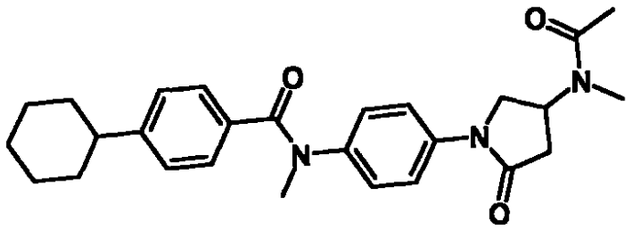
umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 ($C_{25}H_{31}N_3O_2$); MS (ESI): 406 (M+H+).

1-[4-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-methyl-amino]-phenyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure

N-(4-Amino-phenyl)-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid (3,0 g) wurde mit Itaconsäure (1.27 g) für 3 Stunden auf 100 °C erwärmt. Die Reinigung erfolgte durch Filtration über Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Methanol 5:1). Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 420,51 ($C_{25}H_{28}N_2O_4$); MS (ESI): 421 (M+H+).

Beispiel 263

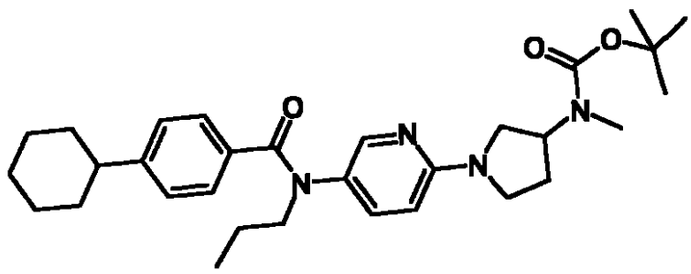
N-[4-[4-(Acetyl-methyl-amino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid



4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(4-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (101 mg) wurde mit Pyridin (20mg) und Acetanhydrid (25 mg) versetzt und nach 3 Stunden flüchtige Anteile im Vakuum entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 447,58 ($C_{27}H_{33}N_3O_3$); MS (ESI): 448 (M+H+).

Beispiel 264

(1-[5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-propyl-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester

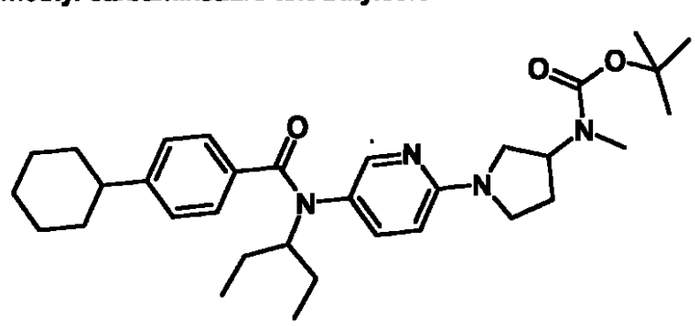


Methode F-a

{1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester (50 mg), Cäsiumcarbonat (249 mg), Kaliumiodid (17 mg), N-Methylpyrrolidon (1,5 mL) und Propyliodid (40 mg) wurden für 5 Stunden bei 60°C gerührt. War der Umsatz unvollständig wurde auf 100°C erhitzt, weiteres Propyliodid (40 mg) zugegeben und für 12 Stunden auf 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Chromabond XTR getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 520,72 (C31H44N4O3); MS (ESI): 521 (M+H+).

Beispiel 265

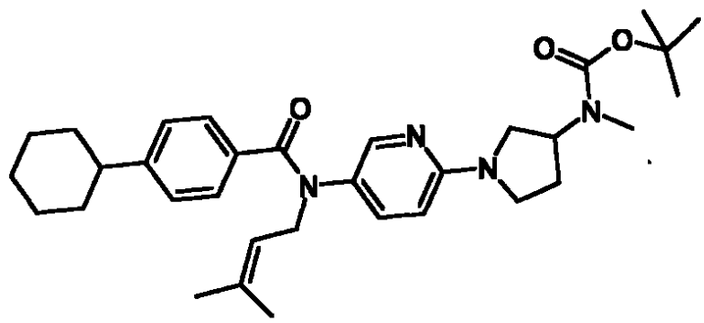
(1-[5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-(1-ethyl-propyl)-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Nach Methode F-a wurde {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit 2-Ethylbutylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 548,78 ($C_{33}H_{48}N_4O_3$); MS (ESI): 549 (M+H+).

Beispiel 266

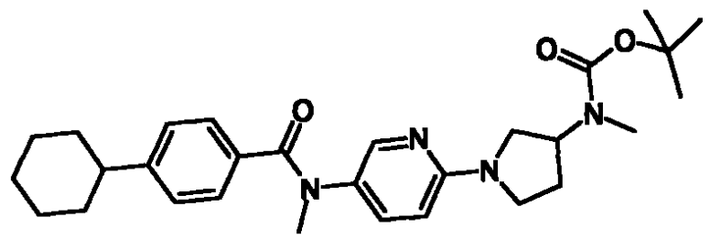
(1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-(3-methyl-but-2-enyl)-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Nach Methode F-a wurde {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit 3-Methyl-2-butenylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 546,76 ($C_{33}H_{46}N_4O_3$); MS (ESI): 547 (M+H+).

Beispiel 267

(1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-methyl-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Nach Methode F-a wurde {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Methyliodid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 492,67 ($C_{29}H_{40}N_4O_3$); MS (ESI): 493 (M+H+).

Weiter wurden nach Methode F-a aus {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester und dem entsprechenden Alkylierungsmittel folgende Verbindungen erhalten:

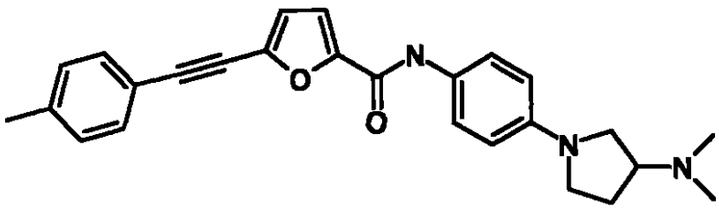
(1-{5-[sec-Butyl-(4-cyclohexyl-benzoyl)-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester

(1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-isopropyl-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester

(1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-prop-2-inyl-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Beispiel 268

5-p-Tolylethinyl-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

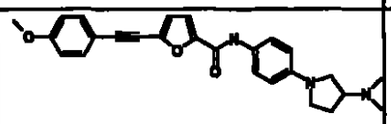
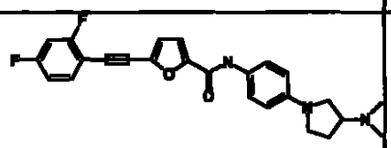
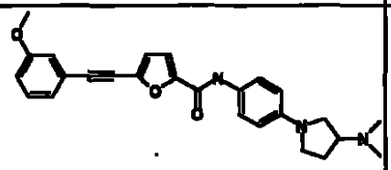
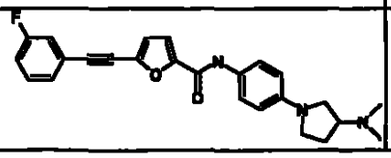


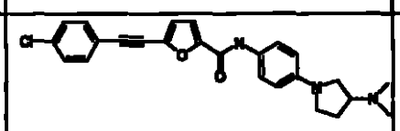
Unter Argon wurden zu 3,8 mg $Pd(tBu)_2Cl_2$ und 0,95 mg CuI in 0,2 mL DMF 0,042 mL Diisopropylamin gegeben. Anschließend wurden eine Lösung aus 94,6 mg 5-Brom-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid in 0,3 mL DMF und eine Lösung aus 4-Ethinyltoluol in 0,3 mL DMF zugetropft. Die

Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 413,52; MS (ESI): 414 wurde als Hydrotrifluoracetat erhalten.

5-Brom-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid
Nach Methode E wurde [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin mit 5-Brom-2-furancarbonsäure umgesetzt. Es wurde das Produkt mit einem Molekulargewicht von 378,27 ($C_{17}H_{20}BrN_3O_2$); MS (ESI): 379 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat erhalten.

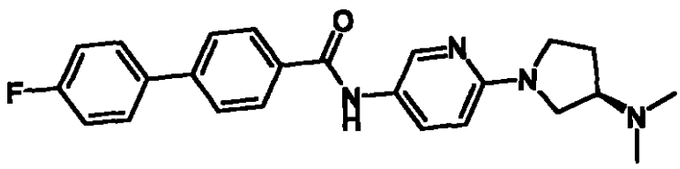
Analog wurden die Beispiele 269-273 dargestellt:

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekular-gewicht	M+H+
269		$C_{26}H_{27}N_3O_3$	429,21	430
270		$C_{25}H_{23}F_2N_3O_2$	435,18	436
271		$C_{26}H_{27}N_3O_3$	429,21	430
272		$C_{25}H_{24}FN_3O_2$	417,19	418

273		C25H24ClN3O2	433,16	434

Beispiel 274

(R)-4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid

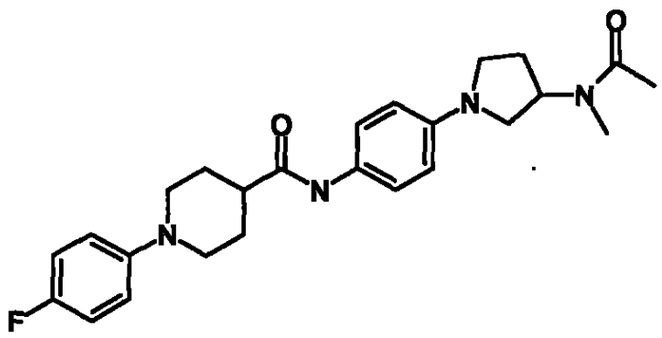


Methode M

(R)-4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid (390 mg) gelöst in Ameisensäure (230 mg) wurde mit Formaldehydlösung (37% aq.; 0.4 mL) versetzt und die Mischung für 3 Stunden auf 80°C erwärmt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde eingeengt und zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,49 (C24H25FN4O); MS (ESI): 405 (M+H+).

Beispiel 275

1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Methode E-a

Eine Mischung aus 0,048 g 1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure und 0,5 mL SOCl2 und einem Tropfen DMF wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das überschüssige SOCl2 im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 0,4 mL DMF gelöst und mit 0,033 mL Triethylamin und 0,048 g N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung abfiltriert und über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 438,20 (C25H31FN4O2); MS (ESI): 439 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure

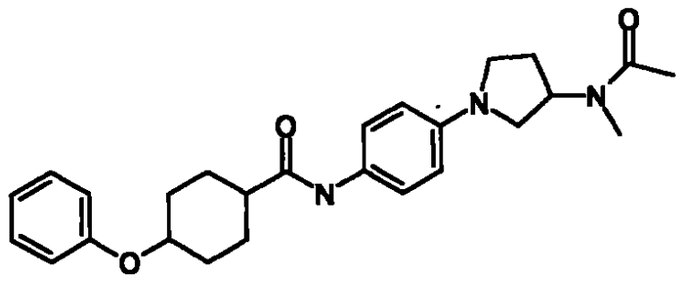
In einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Kolben wurden 0,875 g 4-Bromfluorbenzol, 0,016 g Pd(dba)3*CHCl3, 0,022 g 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl und 2,28 g Cäsiumcarbonat gegeben und mit 0,943 g 4-Piperidincarbonsäureethylester in 5 mL entgastem Toluol versetzt. Die Lösung wurde über Nacht auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat/ Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 10% NaHCO3-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt.

Zu einer Lösung aus 1,1 g 1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäureethylester in 100 mL Methanol wurden 4,4 mL einer 2N Kaliumhydroxidlösung gegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 5%

Salzsäure ein pH-Wert von 6 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt.

Beispiel 276

4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Eine Lösung aus 0,106 g 4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäure und 0,113 g N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid in 9 mL DMF wurde bei 0°C mit 0,251 g PyBOP und 0,135 mL Triethylamin versetzt. Nach 10 Minuten ließ man die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührte über Nacht bei dieser Temperatur. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser / Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetatphase wurde mit 10% Zitronensäure und 10% NaHCO3-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde erhalten. Molekulargewicht 435,25 (C26H33N3O3), MS: 436 (M+H+).

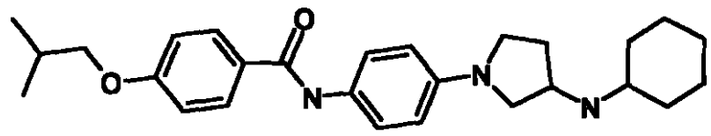
4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäure

Zu einer Lösung aus 0,522 g 4-Hydroxycyclohexancarbonsäureethylester in 5,0 mL Pyridin wurden 0,63 g p-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Die Reaktion wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Feststoff wurde in Wasser und Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase dreimal mit 2 N Salzsäure und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.
Das erhaltene Produkt (0,55 g) wurde in 11,2 mL DMF gelöst, mit 0,159 g Phenol und 0,549 g Cäsiumcarbonat versetzt. Dann wurde die Lösung 6 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung im Vakuum eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Ethylacetat / n-Heptan 1:1). Das gewünschte Produkt wurde erhalten. Molekulargewicht 248,32 ($C_{15}H_{20}O_3$), MS: 249 (M+H+).
Zu einer Lösung aus 0,12 g 4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäureethylester in 8 mL WASSER/THF (1:1) wurden 0,06 mL 2 N Kaliumhydroxidlösung gegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden auf 60 °C erwärmt. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat und 10% Zitronensäure versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die erhaltene Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel 277

N-[4-(3-Cyclohexylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-isobutoxy-benzamid



Methode N

(4-Isobutoxy-N-[4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (50 mg) in Methanol (2 mL) wurde mit Aminocyclohexan (28 mg) und Eisessig (10 mg) versetzt und eine Lösung von Natriumcyanoborhydrid (1M in Toluol; 0,17 mL) zugegeben. Nach 8 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt und zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,61 ($C_{27}H_{37}N_3O_2$); MS (ESI): 436 (M+H+).

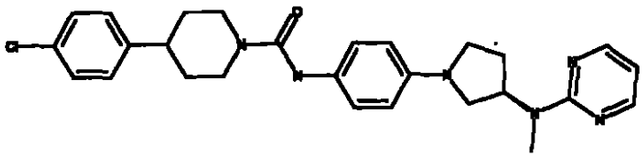
4-Isobutoxy-N-[4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid
Nach Methode E-a wurde 4-Isobutoxybenzoesäure mit 4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-phenylamin umgesetzt. Das erhaltene Amid (0,25 g) in Aceton (10 mL) wurde mit para-Toluolsulfonsäure (Monohydrat, 109 mg) versetzt und die Mischung für 8 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Triethylamin (0,5 mL) wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 352,44 ($C_{21}H_{24}N_2O_3$); MS (ESI): 353 (M+H+).
Auf analoge Weise wurde unter Verwendung von 4-Butoxybenzoesäure 4-Butoxy-N-[4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid erhalten. Ebenso wurde aus 4-Butoxybenzoesäure und 4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-3-fluor-phenylamin zunächst 4-Butoxy-N-[4-(1,4-dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-3-fluor-phenyl]-benzamid erhalten, das nach Methylierung nach Methode F und Behandeln mit para-Toluolsulfonsäure, wie oben beschrieben, 4-Butoxy-N-[3-fluor-4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid ergab.

4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-phenylamin
Eine Lösung von 1-Benzyl-3-pyrrolidinon (5.0 g) in Dichlormethan (30 mL) und Etyhlenglykol (2,67 g) wurde langsam mit Trimethylchlorsilan (9.3 g) versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Gemisch in Natronlauge (1N) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in Methanol (30 mL) gelöst und Ammoniumformiat (5.2 g) sowie Palladiumhydroxid (10% auf Kohle, 300 mg) zugegeben. Die Mischung wurde für 8 Stunden am Rückfluss gekocht, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt. Schliesslich wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 220,27 ($C_{12}H_{16}N_2O_2$); MS (ESI): 221 (M+H+).
Analog wurde 4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-3-fluor-phenylamin unter Verwendung von 3,4-Difluornitrobenzol erhalten.

184
185

Beispiel 278

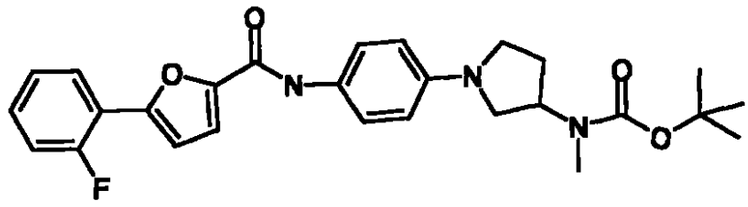
(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(methyl-pyrimidin-2-yl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (100 mg) wurde in N-Methylpyrrolidon (3 mL) mit Kaliumcarbonat (100 mg) und 2-Brompyrimidin (50 mg) für 4 Stunden bei 100°C umgesetzt. Dann wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 491,04 ($C_{27}H_{31}ClN_6O$); MS (ESI): 491 (M+H+).

Beispiel 279

[1-(4-[]5-(2-Fluor-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino)-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure-tert-butylester



Methode O

In einem 10 mL Zwei-Hals-Kolben wurde zu einer Lösung aus (1-[4-[(5-Brom-furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester (252 mg) in entgastem Toluol (4 mL) unter Argon

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) gegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit einer Lösung von 2-Fluorbenzolboronsäure (73 mg in 1 mL Ethanol) und 0,35 mL 2M Natriumcarbonatlösung versetzt und der Ansatz 24 Stunden bei 100 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (5 mL) und Ethylacetat (5ml) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase 2x mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 479,56 (C27H30FN3O4); MS (ESI): 480 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat. Alternativ kann als Base Cäsiumcarbonat verwendet und die Reaktion in einer Mikrowellenapparatur für 3 Minuten auf 150°C erwärmt werden.

(1-{4-[(5-Brom-furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

Nach Methode E wurde 5-Brom-furan-2-carbonsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 464,36 (C21H26BrN3O4); MS (ESI): 464 (M+H+).

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5-Brom-furan-2-carbonsäure-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

(1-{4-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

2-Brom-thiazol-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

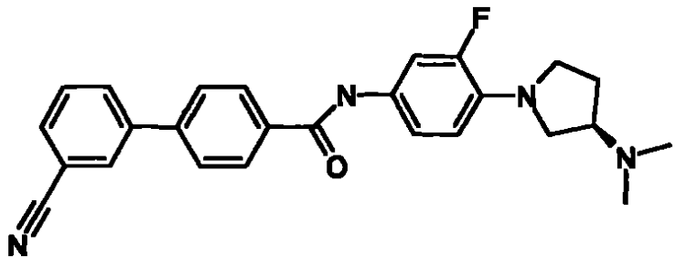
4-Iod-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-4-iod-benzamid

4-Brom-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-fluor-benzamid

Beispiel 280

(3R)-3'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-amid

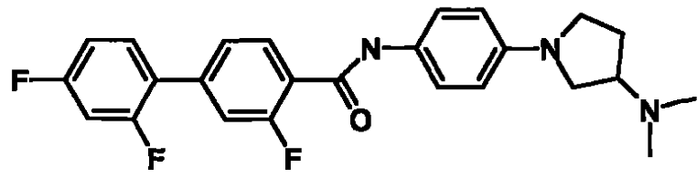


Methode O-b

Zu einer Lösung aus 0,022 g (R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-4-iod-benzamid in 0,45 mL entgastem DMF wurden 0,002 mg Pd(PPh3)4 gegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 0,035 mL Wasser, 0,021 g K3PO4 und 0,008 g 3-Cyanophenylboronsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 80 °C erhitzt. Danach wurde die Lösung abfiltriert und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 428,20 (C26H25FIN4O); MS (ESI): 429 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 281

3,2',4'-Trifluor-biphenyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Nach Methode O-b wurde 1-Brom-2,4-difluorbenzol mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid umgesetzt. Man erhielt so

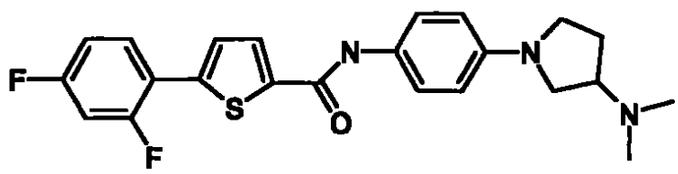
das Produkt mit dem Molekulargewicht 439,19 ($C_{25}H_{24}F_3N_3O$); MS (ESI): 440 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid

Nach Methode E-b wurde 4-Carboxy-3-fluorphenylboronsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 371,18 ($C_{19}H_{23}BFN_3O_3$); MS (ESI): 372 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 282

5-(2,4-Difluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



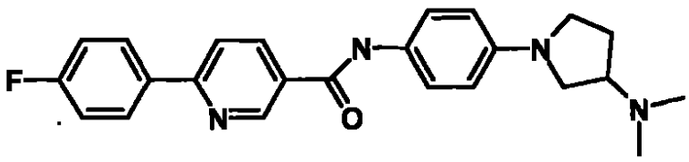
Nach Methode O-b wurde 1-Brom-2,4-difluorbenzol mit 2-Boronsäure-thiophen-5-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 427,52 ($C_{23}H_{23}F_2N_3OS$); MS (ESI): 428 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

2-Boronsäure-thiophen-5-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

Nach Methode E-b wurde 5-Carboxy-2-thiophenboronsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 359,15 ($C_{17}H_{22}BN_3O_3S$); MS (ESI): 360 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 283

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-(4-fluor-phenyl)-nicotinamid



[Trifluor-methansulfonsäure 5-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyridin-2-yl ester wurde mit 4-Fluorbenzolboronsäure unter den Bedingungen von Methode O-b umgesetzt. (Erhitzt wurde 15 Minuten in einer Mikrowellenapparatur bei 140 °C). Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,20 (C24H25FN4O); MS (ESI): 405 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

[Trifluor-methansulfonsäure 5-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyridin-2-yl ester

Eine Lösung aus 0,084 mL LDA-Lösung (2M) in 0,4 mL DME wurde bei 0°C mit einer Suspension aus 0,0,5 g N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid in 0,4 mL DME versetzt. Es wurde 2 Stunden bei 0°C nachgerührt. Anschließend versetzte man die Mischung mit einer Lösung aus 0,055 g N-Phenyltrifluormethansulfonimid in 0,2 mL DME. Man ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und erhitzte 3 Stunden auf 80 °C. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat /Wasser aufgenommen und die wäserige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch päparative HPLC gereinigt.

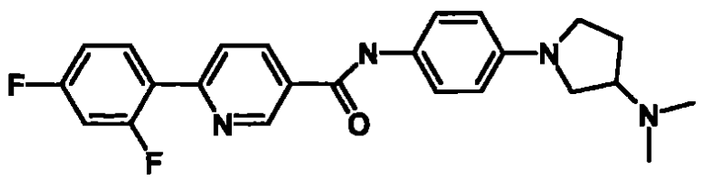
N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid

Nach Methode E-b wurde 6-Hydroxynicotinsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem

Molekulargewicht 326,17 ($C_{18}H_{22}N_4O_2$); MS (ESI): 327 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 284

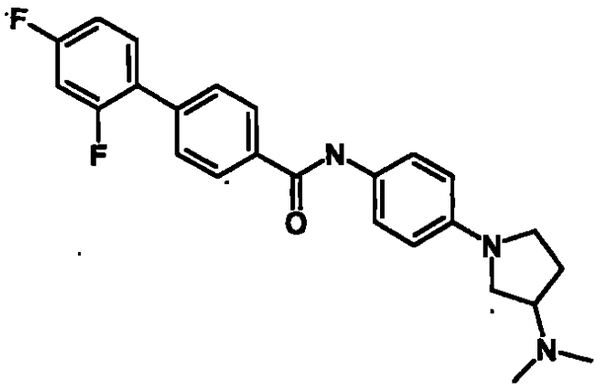
N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-(2,4-difluor-phenyl)-nicotinamid



Nach Methode O-b wurde 2,4-Difluorphenylboronsäure mit [Trifluormethansulfonsäure 5-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyridin-2-yl ester umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 422,00 ($C_{24}H_{24}F_2N_4O$); MS (ESI): 423 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 285

2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Nach Methode E-a wurde 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit

dem Molekulargewicht 421,20 ($C_{25}H_{25}F_2N_3O$); MS (ESI): 422 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat

2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure

Methode P

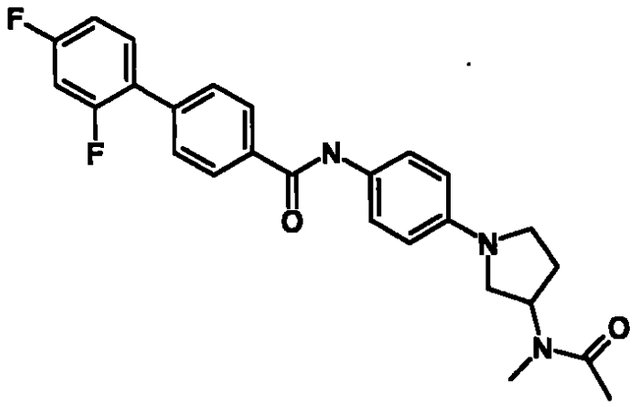
Zu einer Lösung aus 0,051 g 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäureethylester in 1 mL THF/WASSER (1:1) wurden 0,098 mL 1 N Lithiumhydroxidlösung gegeben, es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit 5 % Salzsäure wurde die Lösung neutral gestellt, im Vakuum eingeengt und der Rückstand über präparative HPLC gereinigt.

2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung aus 0,091 g 4-Iodbenzoesäureethylester in 0,96 mL entgastem Toluol wurden 0,009 g $Pd(PPh_3)_4$ gegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit einer Lösung aus 0,047 g 2,4-Difluorphenylboronsäure in 0,114 mL Ethanol und 0,201 mL einer 2N Na_2CO_3-Lösung versetzt. Die Lösung wurde über Nacht auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser / Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und über präparative HPLC gereinigt.

Beispiel 286

2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

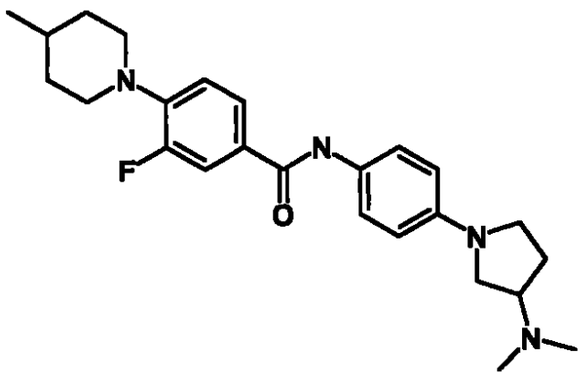


Methode E-b

Eine Lösung aus 0,047 g 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure und 0,058 g N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid in 2 mL DMF wurde bei 0°C mit 0,095 g HATU, 0,068 g HOBT und 0,035 mL Triethylamin versetzt. Nach 10 Minuten ließ man die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührte über Nacht bei dieser Temperatur. Anschließend wurde das Lösungsmitel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser / Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetatphase wurde mit 10% NaHCO3-Lösung und Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde erhalten. Molekulargewicht 449,19 (C26H25F2N3O2), MS: 450 (M+H+).

Beispiel 287

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzamid

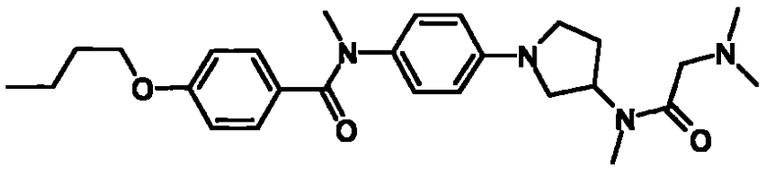


Nach Methode E-a wurde 3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 424,00 (C25H33FN4O); MS (ESI): 425 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäure
3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäuremethylester wurde nach Methode P mit Lithiumhydroxid behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 237,28 (C13H16FNO2); MS (ESI): 238 (M+H+).

3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäuremethylester
Zu einer Lösung aus 0,086 g 3,4-Difluorbenzoesäuremethylester und 0,050 g 4-Methylpiperidin in 0,5 mL DMF wurden 0,076 g Kaliumcarbonat gegeben. Die Reaktion wurde 2 Tage auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 251,3 (C14H18FNO2); MS (ESI): 252 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 288
4-Butoxy-N-(4-{3-[(2-dimethylamino-acetyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-N-methyl-benzamid

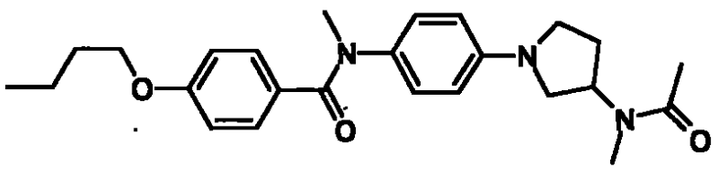


Nach Methode E wurde 4-Butoxy-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid mit N,N-Dimethylglycin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 466,63 (C27H38N4O3); MS (ESI): 467 (M+H+).

Analog wurde (R)-4-Butoxy-N-(4-[3-[(2-dimethylamino-acetyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-N-methyl-benzamid erhalten.

Beispiel 289

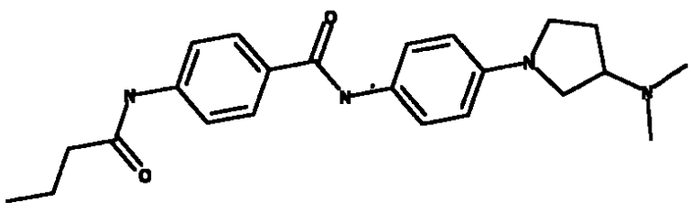
N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-butoxy-N-methyl-benzamid



4-Butoxy-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid wurde mit Pyridin und Acetanhydrid versetzt. Flüchtige Anteile wurden nach 2 Stunden entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 423,56 (C25H33N3O3); MS (ESI): 424 (M+H+).

Beispiel 290

4-Butyrylamino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



194
195

Methode Q

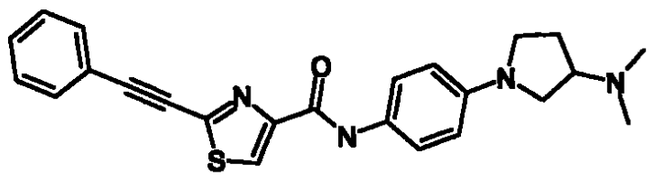
4-Amino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (32 mg) in Dichlormethan (2 mL) wurde mit Kaliumcarbonat (50 mg) und Butyrylchlorid (11 mg) versetzt. Die Mischung wurde nach 12 Stunden filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 394,52 (C23H30N4O3); MS (ESI): 395 (M+H+). Alternativ kann man nach Methode E 4-Amino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid mit Buttersäure umsetzen.

4-Amino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

Nach Methode E wurde 4-tert-Butoxycarbonylamino-benzoesäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt und das Produkt nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 324,43 (C19H24N4O); MS (ESI): 325 (M+H+).

Beispiel 291

2-Phenylethinyl-thiazol-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

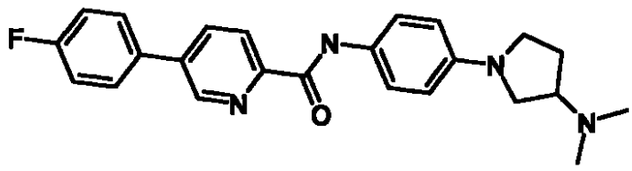


2-Brom-thiazol-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (100 mg) wurde in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und mit Phenylacetylen (52 mg), Triethylamin (52 mg), Triphenylphosphin (17 mg), Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (89 mg) und Kupfer(I)-iodid (9,6 mg) versetzt. Die Reaktion wurde für 3 Minuten in einer Mikrowellenapparatur auf 150°C erhitzt und anschließend eingegengt. Der Rückstand wurde durch

präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 416,55 ($C_{24}H_{24}N_4OS$); MS (ESI): 417 (M+H+).

Beispiel 292

5-(4-Fluor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Methode O-a

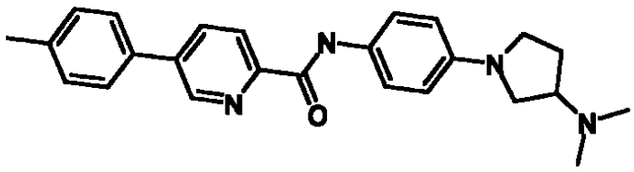
5-Chlor-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (100 mg) gelöst in Toluol wurde mit 4-Fluorphenylboronsäure (81 mg), POPD (15 mg) und Cäsiumcarbonat (2M aq.; 0.5 mL) versetzt. Die Reaktion wurde für 10 Minuten in einer Mikrowellenapparatur auf 150°C erhitzt und anschließend eingegeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,49 ($C_{24}H_{25}FN_4O$); MS (ESI): 405 (M+H+).

5-Chlor-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin wurde nach Methode E mit 5-chlor-pyridin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 344,85 ($C_{18}H_{21}ClN_4O$); MS (ESI): 345 (M+H+).

Beispiel 293

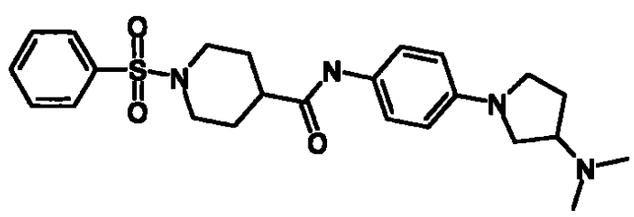
5-(4-Fluor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Nach Methode O-a wurde 5-Chlor-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 4-Methylphenylboronsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 400,53 (C25H28N4O); MS (ESI): 401 (M+H+).

Beispiel 294

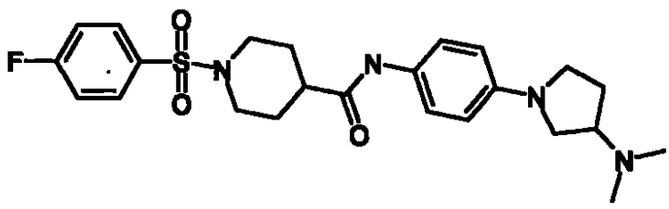
1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (70 mg) gelöst in N-Methylpyrrolidon (2 mL) wurde versetzt mit Kaliumcarbonat (45 mg) und Benzolsulfonyl chlorid (35 mg). Nach 12 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 456,61 (C24H32N4O3S); MS (ESI): 457 (M+H+).

Beispiel 295

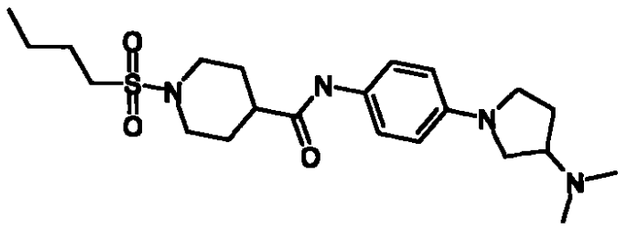
1-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (70 mg) gelöst in N-Methylpyrrolidon (2 mL) wurde versetzt mit Kaliumcarbonat (45 mg) und 4-Fluor-benzolsulfonyl chlorid (40 mg). Nach 12 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 474,60 (C24H31FN4O3S); MS (ESI): 475 (M+H+).

Beispiel 296

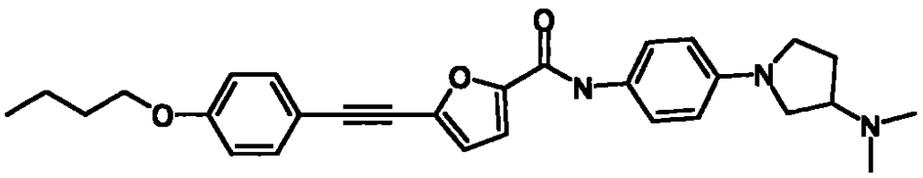
1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (70 mg) gelöst in N-Methylpyrrolidon (2 mL) wurde versetzt mit Kaliumcarbonat (45 mg) und Butylsulfonylchlorid (30 mg). Nach 12 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,62 (C22H36N4O3S); MS (ESI): 437 (M+H+).

Beispiel 297

5-(4-Butoxy-phenylethinyl)-furan-2-carbonsäure-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

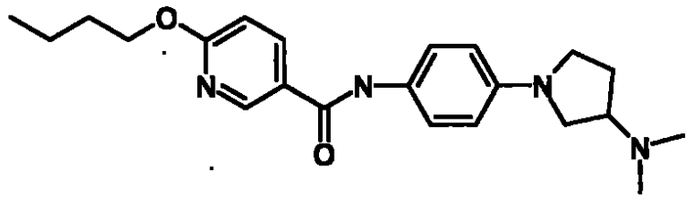


Methode J-a

5-Brom-furan-2-carbonsäure-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (75 mg) wurde zusammen mit 1-Butoxy-4-ethinyl-benzol (35 mg) in N,N-Dimethylformamid (1 mL) gelöst und unter Argon zu einer Suspension von Pd(tBu3P)2Cl2 (4 mg), Kupfer(I)-iodid (75 mg) und N,N-Diisopropylamin (20 mg) in Wasserfreiem Tetrahydrofuran (3 mL) getropft. Der Ansatz wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion über einen Spritzenfilter filtriert, eingeengt und das Rohprodukt über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 471,6 (C29H33N3O3); MS (ESI): 472 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 298

6-Butoxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid



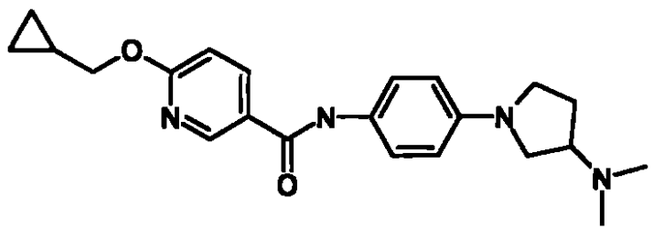
Methode H-a

Eine Lösung aus 0,1 g Kaliumhydroxid in 1 mL DMSO wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0,1 g N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 10 Minuten gerührt und anschließend mit 0,084 g 1-Brombutan versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser und

Ethylacetat, wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 382,24 (C22H30N4O2); MS (ESI): 383 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 299

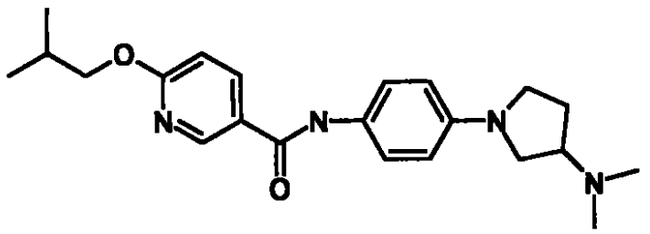
6-Cyclopropylmethoxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid



Nach Methode H-a wurde (Brommethyl)cyclopropan mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 380,22 (C22H28N4O2); MS (ESI): 381 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 300

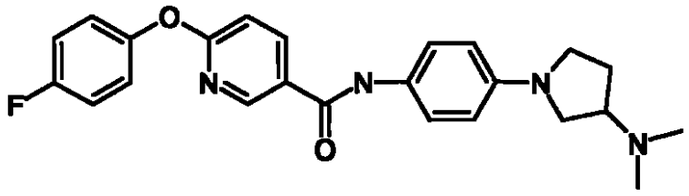
N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-isobutoxy-nicotinamid



Nach Methode H-a wurde 1-Brom-2-methylpropan mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 382,24 (C22H30N4O2); MS (ESI): 383 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 301

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-(4-fluor-phenoxy)-nicotinamid

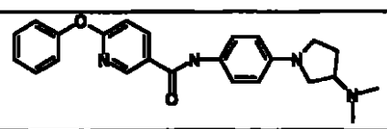


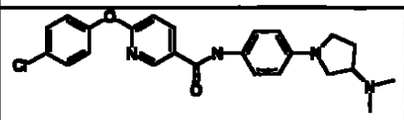
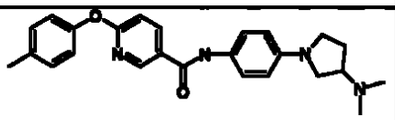
Zu einer Lösung aus 0,041 g 6-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid und 4-Fluorphenol (30 mg) in 0,8 mL DMF wurden 49 mg Kaliumcarbonat gegeben und die Reaktion 90 Minuten bei 140 °C in einer Mikrowellenapparatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser und Ethylacetat wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 420,2 (C24H25FN4O2); MS (ESI): 421 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

6-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid

Nach Methode E-b wurde 6-Chlornicotinsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 344,14 (C18H21ClN4O); MS (ESI): 345 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

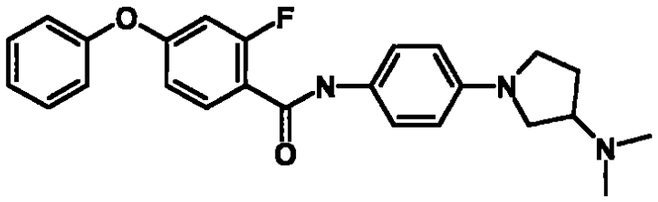
Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
302		C24H26N4O2	402,21	403

303		C24H25ClN4O2	436,17	437
304		C25H28N4O2	416,22	417

Beispiel 305

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-phenoxy-benzamid



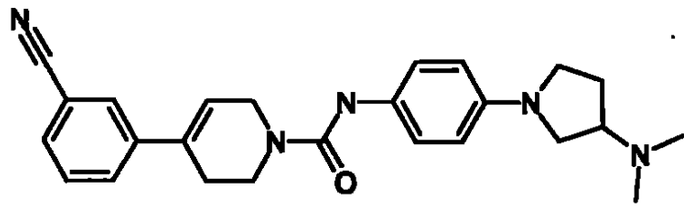
Zu einer Lösung aus 0,008 g Phenol in 0,5 mL Methylenchlorid wurde gepulvertes Molekularsieb (4 A), 0,01 g Kupferacetat und 0,02 g N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid gegeben und 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser / Ethylacetat aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 419,2 ($C_{25}H_{28}FN_3O_2$); MS (ESI): 420 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid

Nach Methode E-b wurde 4-Carboxy-3-fluorphenylboronsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 371,18 ($C_{19}H_{23}BFN_3O_3$); MS (ESI): 372 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 306

4-(3-Cyano-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

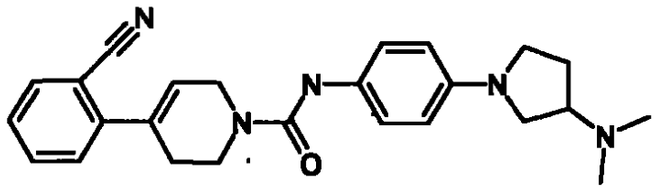


4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach Methode O-a mit 3-Brombenzonitril umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 415,54 (C25H29N5O); MS (ESI): 416 (M+H+)

4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid
Nach Methode A wurde 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin mit [1-(4-amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 440,40 (C24H37BN4O3); MS (ESI): 441 (M+H+)

Beispiel 307

4-(2-Cyano-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



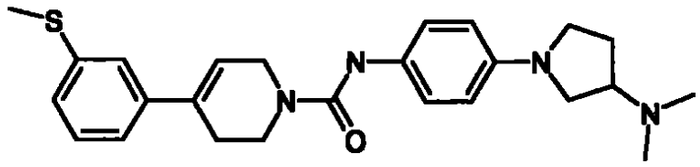
4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach

203
204

Methode O-a mit 2-Brombenzonitril umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 415,54 (C25H29N5O); MS (ESI): 416 (M+H+)

Beispiel 308

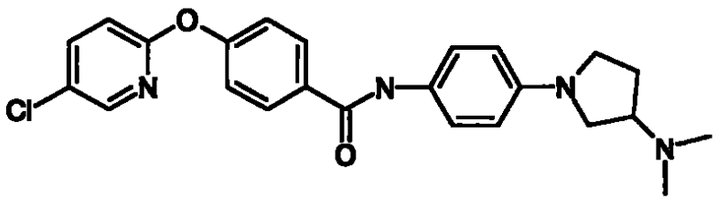
4-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach Methode O-a mit 3-Bromthioanisol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,62 (C25H32N4OS); MS (ESI): 437 (M+H+)

Beispiel 309

4-(5-Chlor-pyridin-2-yloxy)-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



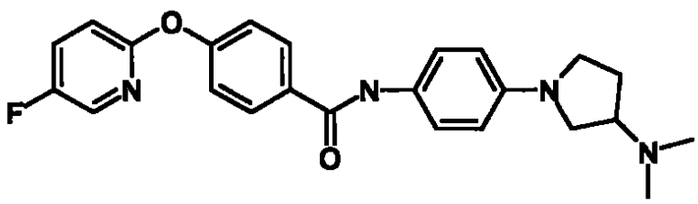
Zu einer Lösung aus 0,19 g Essigsäure 4-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenylester in 2 mL DMF wurden 0,143 g Kaliumcarbonat gegeben und die Lösung 15 Minuten bei 130 °C in einer Mikrowellenapparatur erhitzt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser und Ethylacetat versetzt, die Wasserphase gefriergetrocknet und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Methode R

Eine Lösung aus 0,05 g N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-hydroxy-benzamid, 0,017 g 2,5-Dichlorpyridin, 0,064 g Kaliumcarbonat in 0,8 mL DMF wurde 30 Minuten auf 230 °C in einer Mikrowellenapparatur erwärmt. Die Lösung wurde abfiltriert und durch präperative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,17 ($C_{24}H_{25}ClN_4O_2$); MS (ESI): 437 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

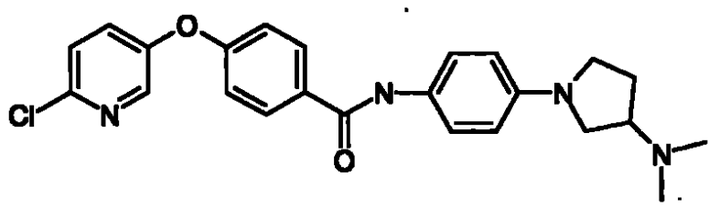
Essigsäure 4-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenylester
Nach Methode E-b wurde 4-Acetoxybenzoesäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 367,19 ($C_{21}H_{25}N_3O_3$); MS (ESI): 368 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 310
N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-(5-fluor-pyridin-2-yloxy)-benzamid



Nach Methode R wurde 2-Chlor-5-fluorpyridin mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-hydroxy-benzamid umgesetzt. Man erhielt so das Produktmit dem Molekulargewicht 420,2 ($C_{24}H_{25}FN_4O_2$); MS (ESI): 421 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

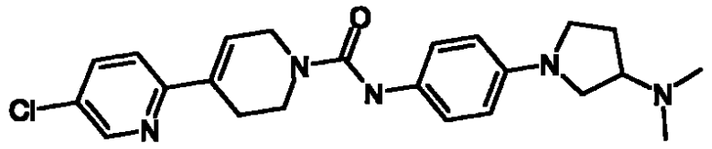
Beispiel 311
4-(6-Chlor-pyridin-3-yloxy)-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



Wurde als Nebenprodukt der Umsetzung im Beispiel 310 erhalten. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,95 (C24H25ClN4O2); MS (ESI): 437 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 312

5-Chlor-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridinyl-1'-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (32 mg) und Carbonyldiimidazol (27,1 mg) wurden in Acetonitril (1,5 mL) gelöst und die Mischung für 3 Stunden gerührt. Zu einer Lösung von 5-Chlor-1',2',3',6'- tetrahydro-[2,4']bipyridin (40,7 mg) in THF (1 mL) und Chloroform (0,5 mL) wurde Triethylamin (63,4 µL) gegeben. Nach 15 Minuten wurde die Mischung zur ersten Lösung getropft und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde eingeengt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Um Verunreinigungen durch das primäre und / oder sekundäre Amin zu entfernen wurde der Rückstand in Dichlormethan (1,5 mL) gelöst und die Lösung zu einer gerührten Suspension von polymergebundem p-Toluolsulfonsäurechlorid (0,5 g) in Dichlormethan (6 mL) und Triethylamin (128 µL) gegeben. Nach 3 Stunden wurde filtriert und das Harz mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die kombinierten organischen Phasen wurden eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Ethylacetat / Dichlormethan (5%), Ammoniak (7N in Methanol, 2%) später Ethylacetat / Dichlormethan (5%), Ammoniak (7N in Methanol, 3%)

gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 425,97 ($C_{23}H_{28}ClN_5O$); MS (ESI): 426 (M+H+).

5-Chlor-1',2',3',6'- tetrahydro-[2,4']bipyridin

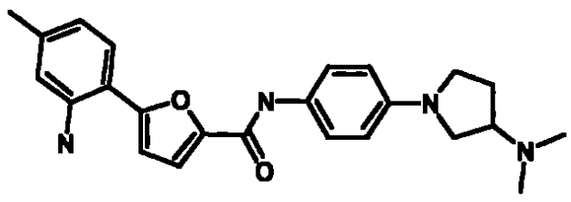
Eine Lösung von 5-Chlor-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester (50 mg) in Chloroform (2,4 mL) wurde mit Chlorwasserstoff (4N in Dioxan; 0,8 mL) versetzt und die Mischung nach 13 Stunden eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 194,67 ($C_{10}H_{11}ClN_2$); MS (ESI): 195 (M+H+).

5-Chlor-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbaminsäure tert-butylester

Zu einem Gemisch aus 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbaminsäure tert-butylester (Eastwood, Paul R., *Tetrahedron Lett*, 41, 19, 2000, 3705-3708; 200 mg), Kaliumcarbonat (0.265 g) und $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) wurde eine Lösung von von 2-Brom-5-chlorpyridin (131 mg) in DMF (entgast mit Stickstoff; 4,5 mL) gegeben. Die Mischung wurde für 8 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Heptan / Ethylacetat (2%) / Dichlormethan (5%) später Heptan / Ethylacetat (5%) / Dichlormethan (5%) gereinigt.

Beispiel 313

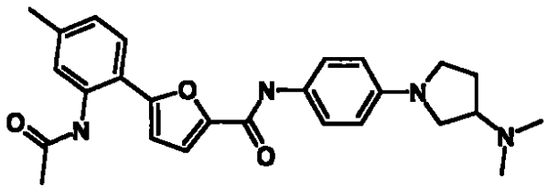
5-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)- phenyl]-amid



5-(2-Nitro-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)- phenyl]-amid wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,22 (C24H28N4O2); MS (ESI): 405 (M+H+).

Beispiel 314

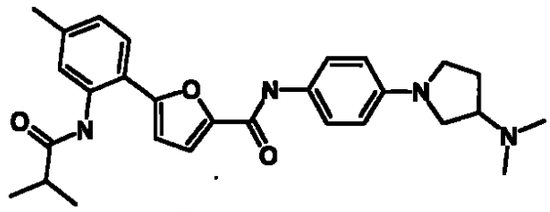
5-(2-Acetylamino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin- 1-yl)-phenyl]-amid



5-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)- phenyl]-amid wurde nach Methode Q mit Acetylchlorid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 446,23 (C26H30N4O3); MS (ESI): 447 (M+H+).

Beispiel 315

5-(2-Isobutyrylamino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

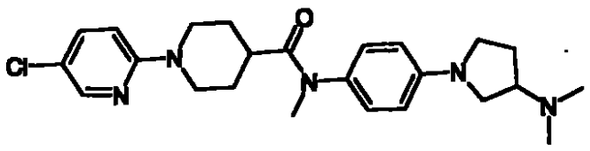


5-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)- phenyl]-amid wurde nach Methode Q mit Isobutyrylchlorid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 474,26 (C28H34N4O3); MS (ESI): 475 (M+H+).

208
209

Beispiel 316

5'-Chlor-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid



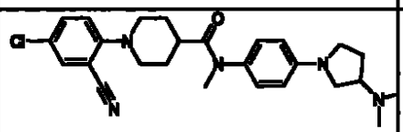
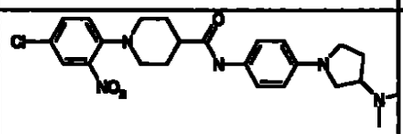
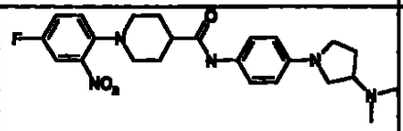
Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid (44,4 mg) und 2,5-Dichlorpyridin (60 mg) wurden für 15 Minuten auf 160°C erhitzt. Es wurde o-Xylen (0,5 mL) zugesetzt und für weitere 2 Stunden auf 160°C erhitzt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (7N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 442,01 (C24H32ClN5O); MS (ESI): 442 (M+H+).

Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid
Nach Methode G wurde 4-[[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-carbamoyl]-piperidine-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 330,48 (C19H30N4O); MS (ESI): 331 (M+H+).
Analog läßt sich Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid herstellen.

4-[[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-carbamoyl]-piperidine-1-carbonsäure tert-butylester
Eine Lösung von N-Boc-piperidin-4-carbonsäure (550 mg) und Pyridin (0,47 mL) in Dichlormethan (15 mL) wurde mit Thionylchlorid (0,21 mL) versetzt und nach 30 Minuten eine Lösung von Dimethyl-[1-(4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin (0,5 g), Triethylamin (1,17 mL), DMAP (0,44 g) und Dichlormethan (10 mL) tropfenweise zugesetzt. Nach 16 Stunden wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (7N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 430,60 (C24H38N4O3); MS (ESI): 431 (M+H+).

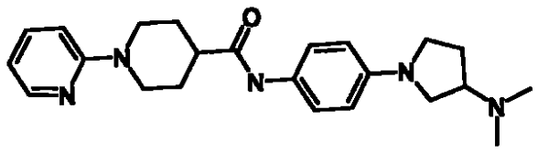
Analog läßt sich 4-[[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester herstellen.

Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
317		C25H30ClN5O	466,03	466
318		C24H30ClN5O3	471,99	472
319		C24H30FN5O3	455,54	456

Beispiel 320

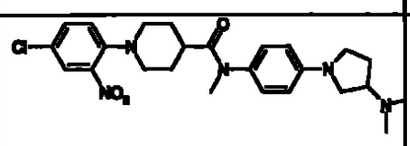
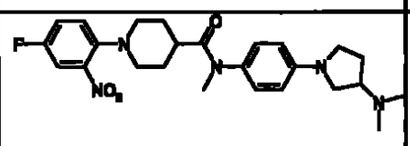
3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Piperidine-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (30 mg) und 2-Chlorpyridin (90 mg) wurden für 2 Stunden auf 160°C erhitzt. Es wurde 2-Chlorpyridin (0,2 mL) zugesetzt und nochmals für 4 Stunden auf 160°C erhitzt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent:

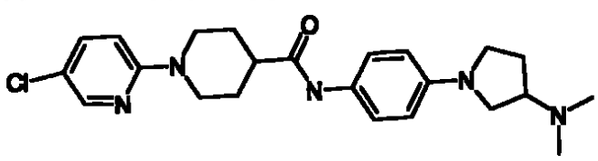
Ethylacetat / Ammoniak (3N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 393,54(C23H31N5O); MS (ESI): 394 (M+H+).

Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
321		C25H32ClN5O3	486,02	486
322		C24H30FN5O3	469,56	470

Beispiel 323

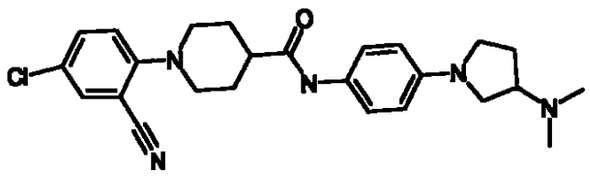
5'-Chlor-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Piperidine-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (30 mg), 2,5-Dichlorpyridin (30 mg) und Tributylamin (0,2 mL) wurden für 2 Stunden auf 160°C erhitzt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde mit Heptan gewaschen und durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (3N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 427,98 (C23H30ClN5O); MS (ESI): 428 (M+H+).

Beispiel 324

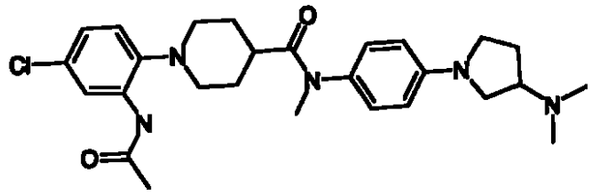
1-(4-Chlor-2-cyano-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1- yl)-phenyl]-amid



Piperidine-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde wie im Beispiel 323 beschrieben mit 2,5-Dichlorbenzonitril umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 452,00 (C25H30ClN5O); MS (ESI): 452 (M+H+).

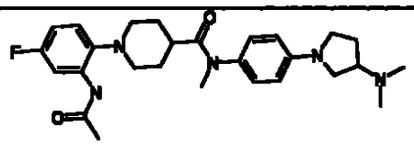
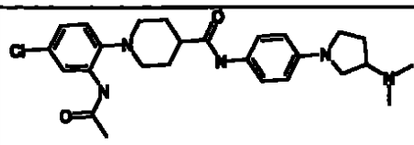
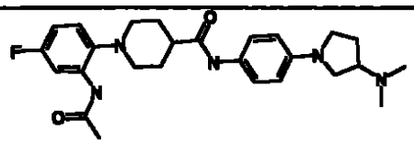
Beispiel 325

1-(2-Acetylamino-4-chlor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid



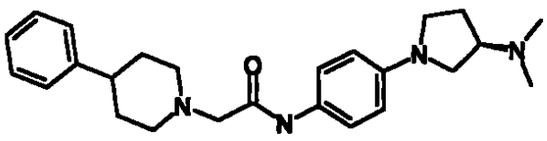
Zu einer Lösung von 1-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1- yl)-phenyl]-methyl-amid (50 mg) in Eisessig (5 mL) wurde Palladium auf Kohle (10%ig; 10 mg) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter einer Atmosphäre von Wasserstoff (1 bar) gerührt und mit Acetanhydrid (14 µL) versetzt. Nach einer Stunde wurde weiteres Acetanhydrid (6 µL) zugesetzt und die Mischung noch 15 Minuten gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (7N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 498,07 (C27H36ClN5O2); MS (ESI): 498 (M+H+).

Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
326		C27H36FN5O2	481,62	482
327		C26H34ClN5O2	484,05	484
328		C26H34FN5O3	467,59	468

Beispiel 329

(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-acetamid

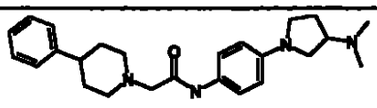
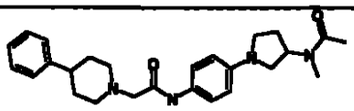


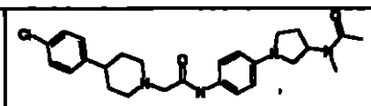
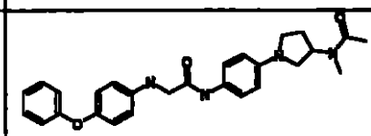
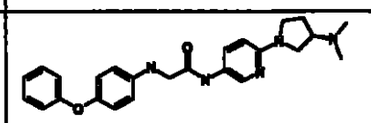
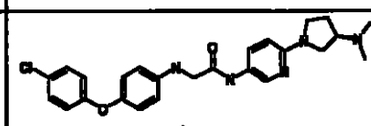
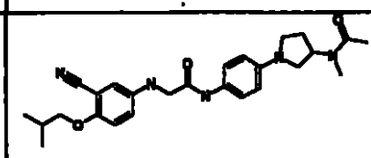
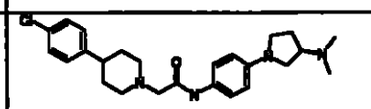
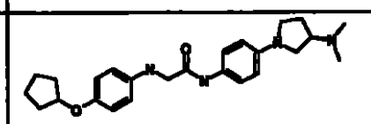
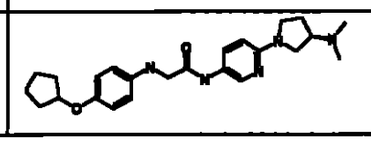
Zu einer Lösung von (R)-2-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid (80 mg) in Acetonitril (5 mL) und DMF (1 mL) wurden Cäsiumcarbonat (100 mg) und 4-Phenylpiperidin (48 mg) gegeben und die Mischung für 12 Stunden bei 65°C gehalten. Die Mischung wurde von flüchtigen Anteilen befreit und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Methanol / Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 406,58 ($C_{25}H_{34}N_4O$); MS (ESI): 407 (M+H+).

Alternativ können Kaliumcarbonat oder Pyridin als Hilfsbasen eingesetzt, Kaliumiodid als Katalysator zugesetzt, oder die Reaktion bei 150°C in einer Mikrowellenapparatur durchgeführt werden.

(R)-2-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid
Zu einer Lösung von (R)- [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (3,15 g) in Dichlormethan (120 mL) wurde Triethylamin (2.03 g) gegeben und dann Chloracetylchlorid (2,26 g) zugetropft. Nach 3 Stunden wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und einer Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Methanol / Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 281,79 (C14H20ClN3O); MS (ESI): 282 (M+H+).
Analog wurden erhalten:
N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-chlor-acetamid
2-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid
(R)-2-Chlor-N-[6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetamid

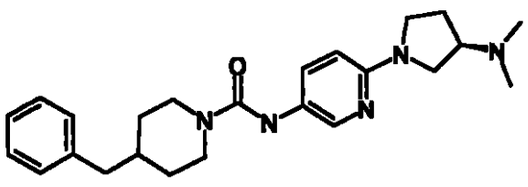
Die folgenden Beispiele wurden analog der in Beispiel 329 gegeben Vorschrift hergestellt:

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
330		C25H34N4O	406,58	407
331		C26H34N4O2	434,59	435

332		C26H33ClN4O2	469,03	469
333		C27H30N4O3	458,57	459
334		C25H29N5O2	431,54	432
335		C25H28ClN5O2	465,99	466
336		C26H33N5O3	463,59	464
337		C25H33ClN4O	441,02	441
338		C25H34N4O2	422,58	423
339		C24H33N5O2	423,56	424

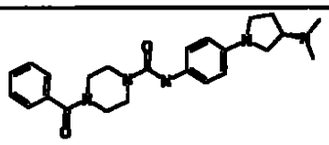
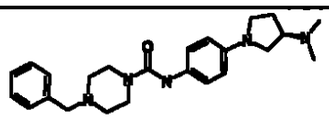
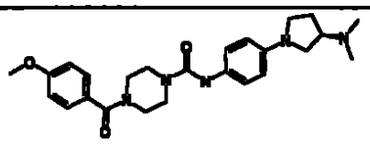
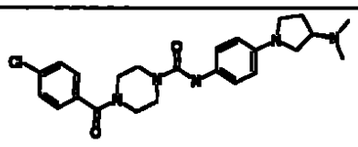
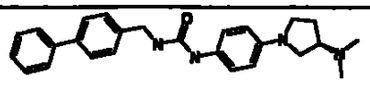
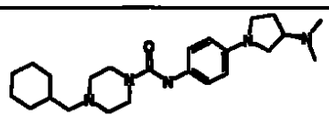
Beispiel 340

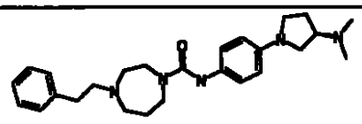
(R)-4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure [6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid



Zu einer Lösung von Carbonyldiimidazol (53 mg) in DMF (0,5 mL) bei 0°C wurde (R)-6-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-ylamine gegeben. Nach 15 Minuten wurde 4-Benzylpiperidin (57 mg) zugesetzt und die Mischung für eine Stunde auf 90°C erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde von flüchtigen Anteilen befreit. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Methanol / Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 407,56 ($C_{24}H_{33}N_5O$); MS (ESI): 408 (M+H+).

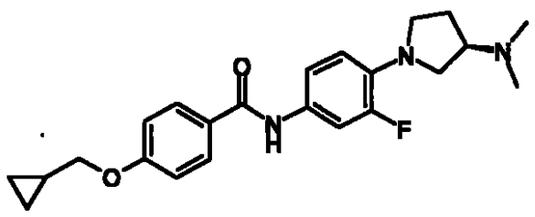
Analog wurden folgende Beispiele dargestellt:

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
341		$C_{24}H_{31}N_5O_2$	421,55	422
342		$C_{24}H_{33}N_5O$	407,56	408
343		$C_{26}H_{34}N_4O_3$	450,59	451
344		$C_{25}H_{31}ClN_4O_2$	455,00	455
345		$C_{26}H_{30}N_4O$	414,56	415
346		$C_{24}H_{39}N_5O$	413,61	414

347		C26H37N5O	435,62	436

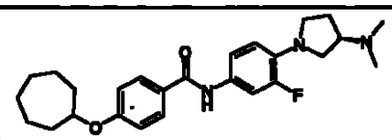
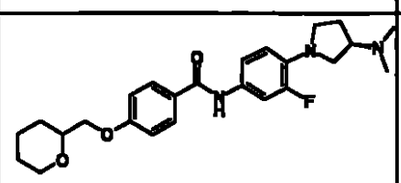
Beispiel 348

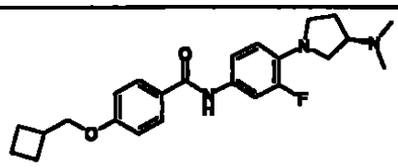
(R)-4-Cyclopropylmethoxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-benzamid



(R)-4-Benzyloxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-benzamid wurde nach Methode B debenzylierend hydriert. Das erhaltene (R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenyl]-4-hydroxy-benzamid wurde nach Methode H mit Cyclopropylmethylbromid alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 397,50 (C23H28N3O2); MS (ESI): 398 (M+H+).

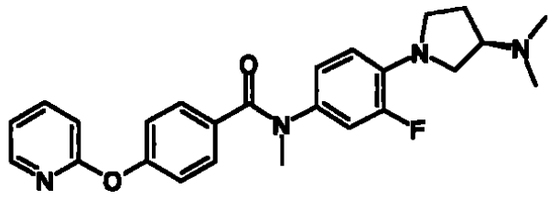
Nach Methode H wurden ebenfalls folgende Beispiele erhalten:

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Molekulargewicht	M+H+
349		C26H34FN3O2	439,58	440
350		C25H32FN3O3	441,55	442

351		C24H30FN3O2	411,52	412

Beispiel 352

(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-4-(pyridin-2-yloxy)-benzamid



(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenyl]-4-hydroxy-benzamid wurde nach Methode R mit 2-Chlorpyridin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 434,52 (C25H27N4O2); MS (ESI): 435 (M+H+).

Beispiel 353 – Beispiel 507

Nach Methode A wurden verschiedene Pyrrolidinylaniline mit diversen Aminen umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Beispiel 508 – Beispiel 1130

Nach den Methoden E wurden verschiedene Pyrrolidinylaniline mit diversen Säuren umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Beispiel 1131 – Beispiel 1232

Nach den Methoden O wurden verschiedene (Hetero-)Arylhalogenide mit diversen Boronsäuren umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Beispiel 1233 – Beispiel 1237

Nach den Methoden J wurden verschiedene Arylhalogenide mit diversen Acetylenen umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

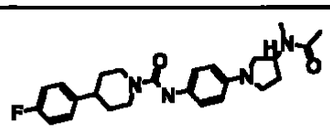
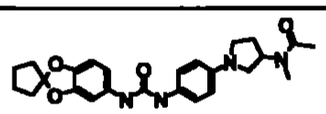
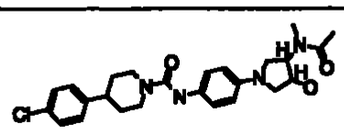
Beispiel 1238 – Beispiel 1403
Nach der Methode N wurden verschiedene Aminopyrrolidine und N-Arylpyrrolidinone mit diversen Aldehyden, Ketonen bzw. Aminen umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

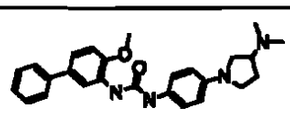
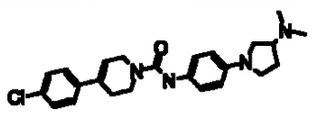
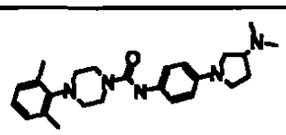
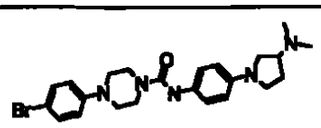
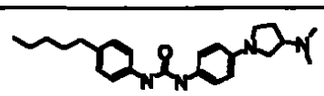
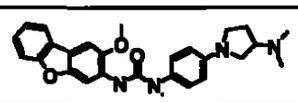
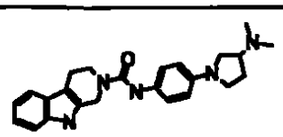
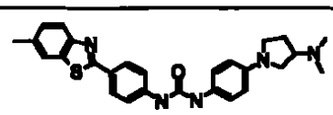
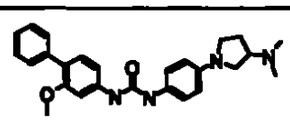
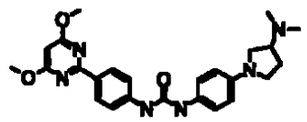
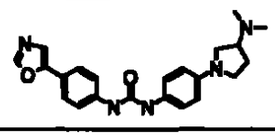
Beispiel 1404 – Beispiel 1423
Nach der Methode E wurden verschiedene Aminopyrrolidine mit Formaldehyd reduktiv methyliert. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Beispiel 1424 – Beispiel 1443
Nach der Methode F wurden verschiedene Amide alkyliert. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

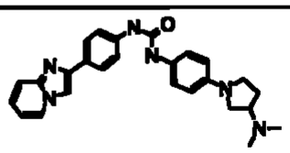
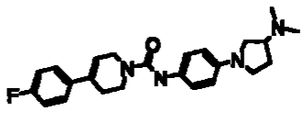
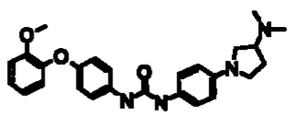
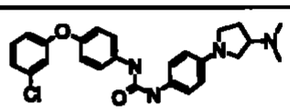
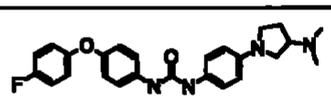
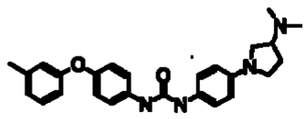
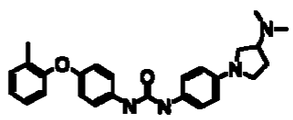
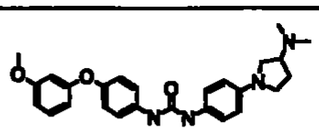
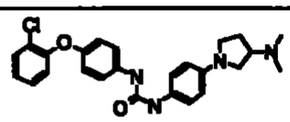
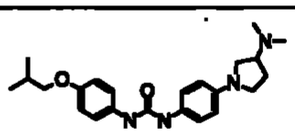
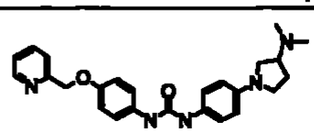
Beispiel 1444 – Beispiel 1618
Nach der Methode G wurden verschiedene Carbaminsäure tert-butylester gespalten. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

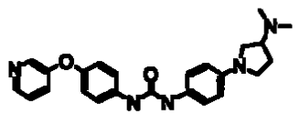
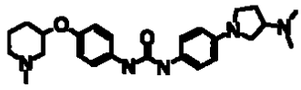
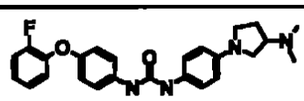
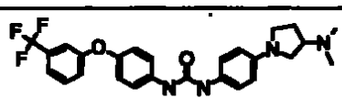
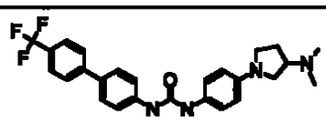
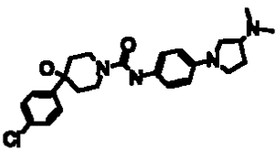
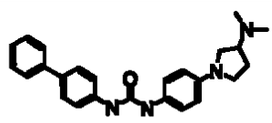
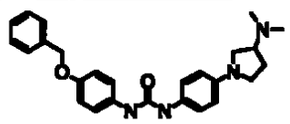
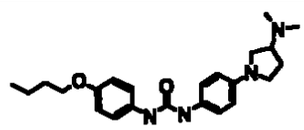
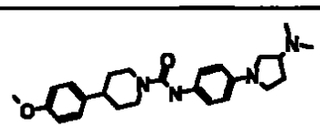
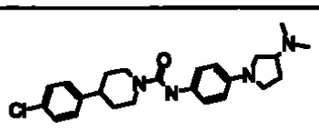
Tabelle 6

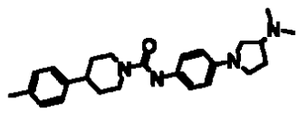
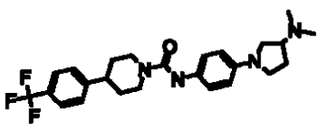
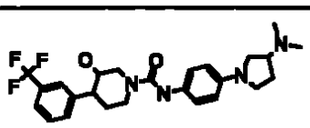
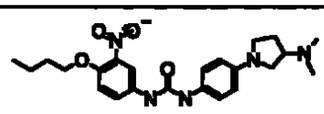
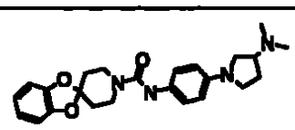
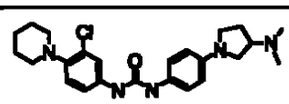
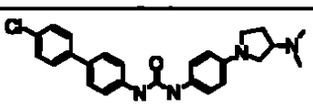
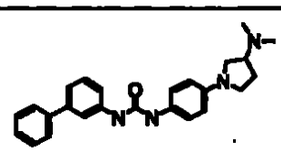
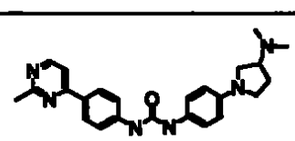
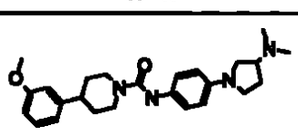
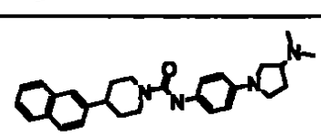
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H$^+$
353		C25H31FN4O2	438,24	439
354		C25H30N4O4	450,23	451
355		C25H31ClN4O3	470,21	471

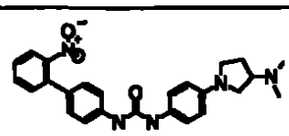
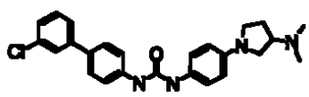
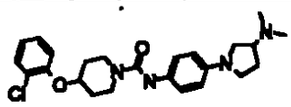
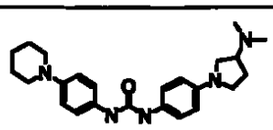
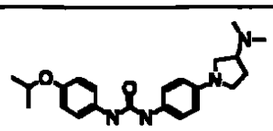
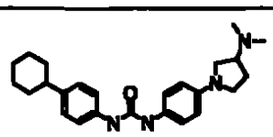
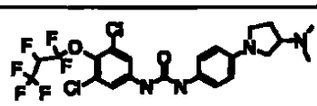
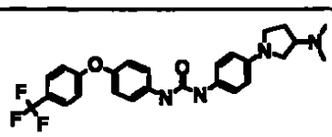
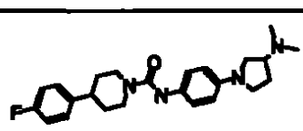
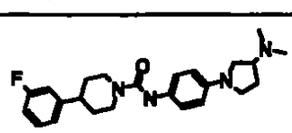
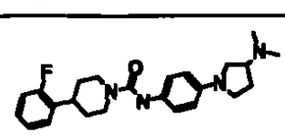
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
356		C26H30N4O2	430,24	431
357		C24H29ClN4O	424,20	425
358		C25H35N5O	421,28	422
359		C23H30BrN5O	471,16	472
360		C24H34N4O	394,27	395
361		C26H28N4O3	444,22	445
362		C24H29N5O	403,24	404
363		C27H29N5OS	471,21	472
364		C26H30N4O2	430,24	431
365		C25H30N6O3	462,24	463
366		C22H25N5O2	391,20	392

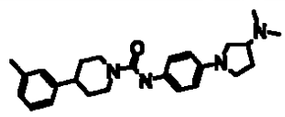
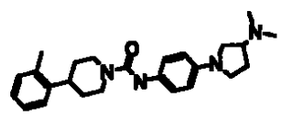
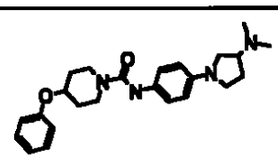
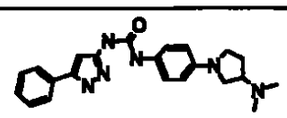
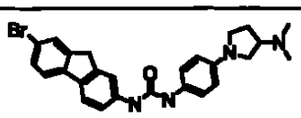
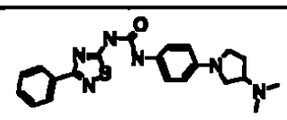
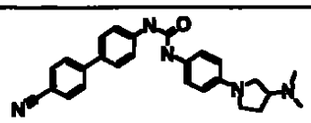
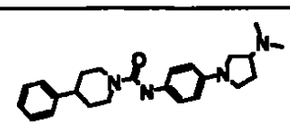
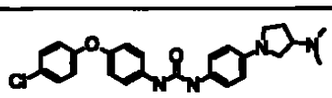
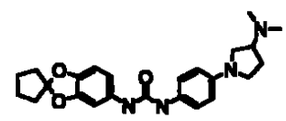
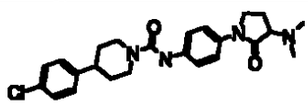
220
221

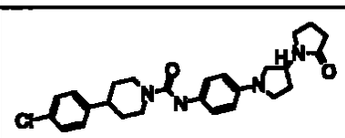
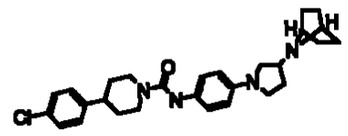
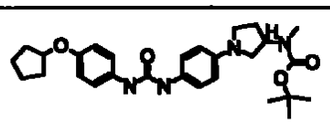
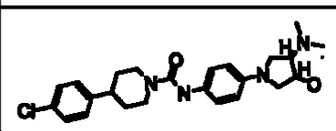
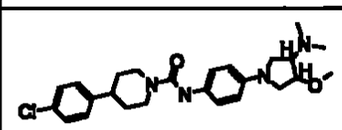
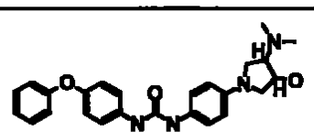
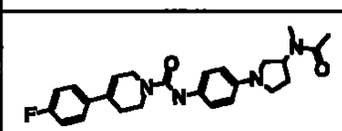
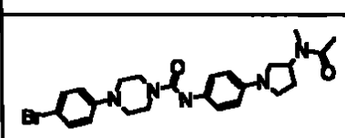
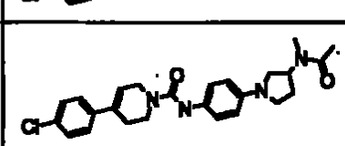
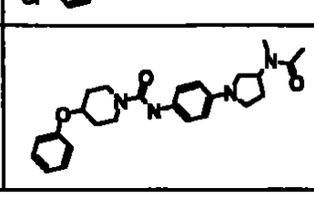
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
367		C26H28N6O	440,23	441
368		C24H29FN4O	408,23	409
369		C26H30N4O3	446,23	447
370		C25H27ClN4O2	450,18	451
371		C25H27FN4O2	434,21	435
372		C26H30N4O2	430,24	431
373		C26H30N4O2	430,24	431
374		C26H30N4O3	446,23	447
375		C25H27ClN4O2	450,18	451
376		C23H32N4O2	396,25	397
377		C25H29N5O2	431,23	432

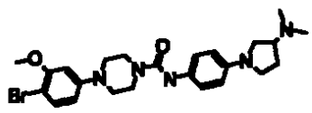
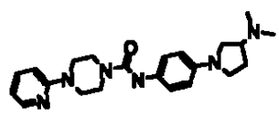
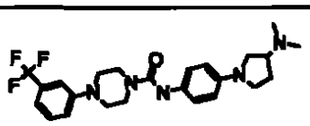
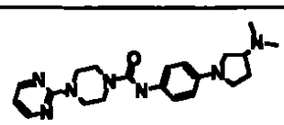
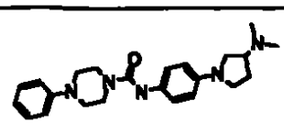
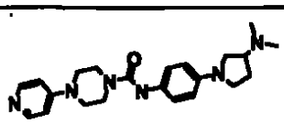
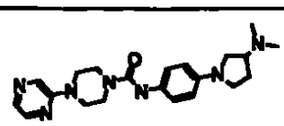
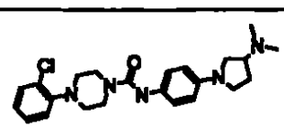
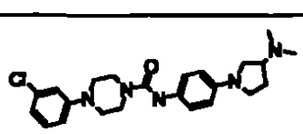
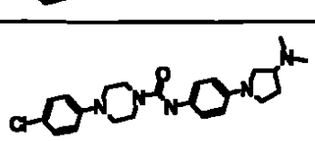
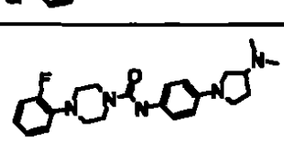
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
378		C24H27N5O2	417,22	418
379		C25H35N5O2	437,28	438
380		C25H27FN4O2	434,21	435
381		C26H27F3N4O2	484,21	485
382		C26H27F3N4O	468,21	469
383		C24H31ClN4O2	442,21	443
384		C25H28N4O	400,23	401
385		C26H30N4O2	430,24	431
386		C23H32N4O2	396,25	397
387		C25H34N4O2	422,27	423
388		C24H31ClN4O	426,22	427

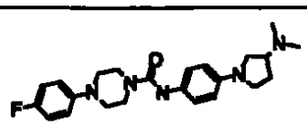
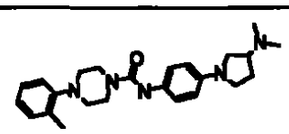
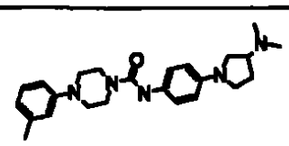
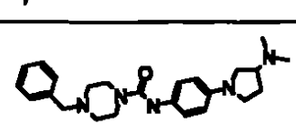
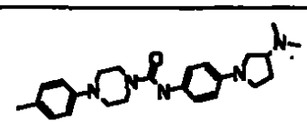
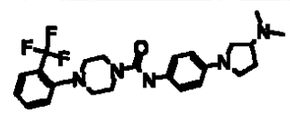
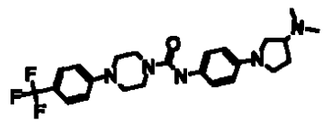
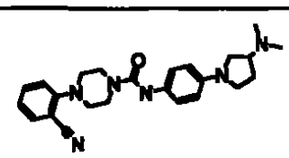
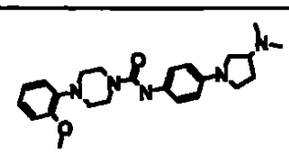
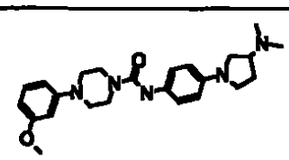
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
389		C25H34N4O	406,27	407
390		C25H31F3N4O	460,24	461
391		C25H31F3N4O2	476,24	477
392		C23H31N5O4	441,24	442
393		C24H30N4O3	422,23	423
394		C24H32ClN5O	441,23	442
395		C25H27ClN4O	434,19	435
396		C25H28N4O	400,23	401
397		C24H28N6O	416,23	417
398		C25H34N4O2	422,27	423
399		C28H34N4O	442,27	443

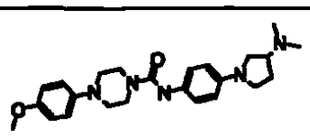
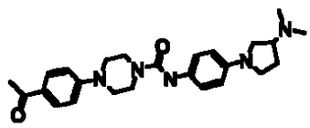
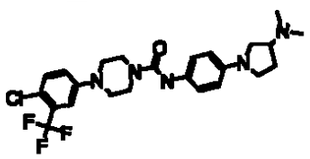
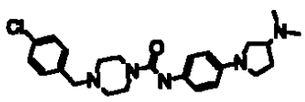
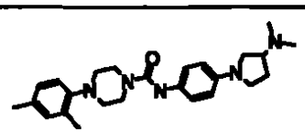
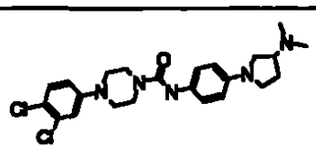
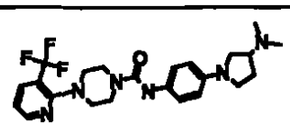
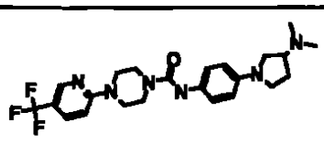
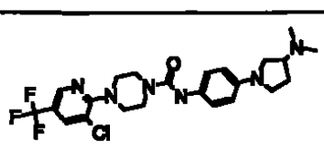
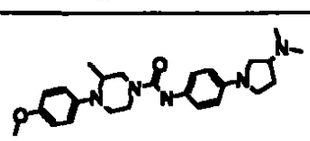
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
400		C25H27N5O3	445,21	446
401		C25H27ClN4O	434,19	435
402		C24H31ClN4O2	442,21	443
403		C24H33N5O	407,27	408
404		C22H30N4O2	382,24	383
405		C25H34N4O	406,27	407
406		C22H22Cl2F6N4O2	558,10	559
407		C26H27F3N4O2	484,21	485
408		C24H31FN4O	410,25	411
409		C24H31FN4O	410,25	411
410		C24H31FN4O	410,25	411

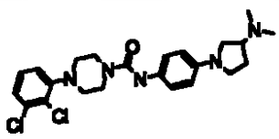
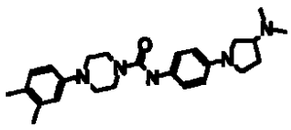
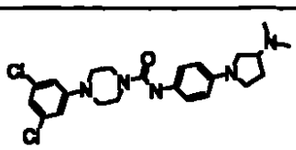
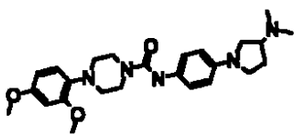
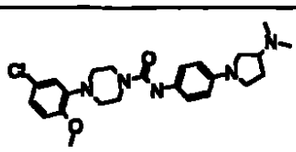
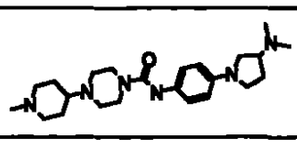
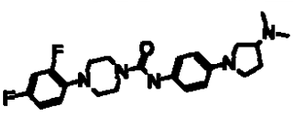
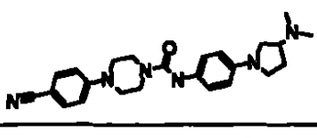
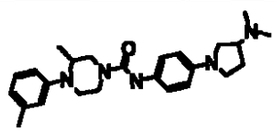
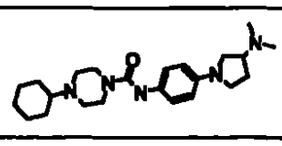
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
411		C25H34N4O	406,27	407
412		C25H34N4O	406,27	407
413		C24H32N4O2	408,25	409
414		C22H26N6O	390,22	391
415		C26H27BrN4O	490,14	491
416		C21H24N6OS	408,17	409
417		C26H27N5O	425,22	426
418		C24H32N4O	392,26	393
419		C25H27ClN4O2	450,18	451
420		C24H30N4O3	422,23	423
421		C24H29ClN4O2	440,20	441

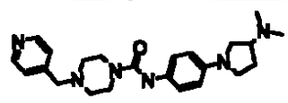
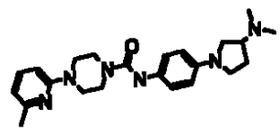
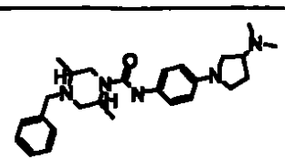
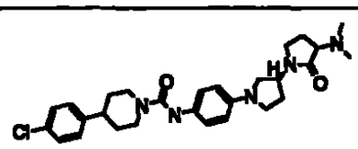
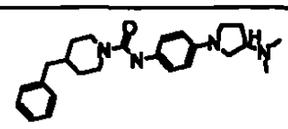
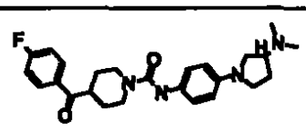
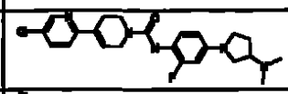
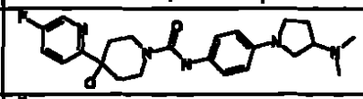
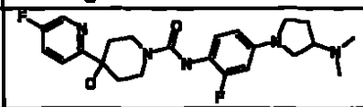
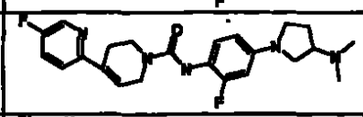
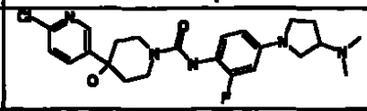
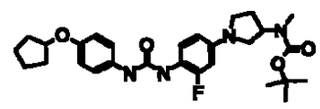
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
422		C26H31ClN4O2	466,21	467
423		C28H35ClN4O	478,25	479
424		C28H38N4O4	494,29	495
425		C24H31ClN4O2	442,21	443
426		C25H33ClN4O2	456,23	457
427		C25H28N4O3	432,22	433
428		C25H29FN4O2	436,23	437
429		C24H30BrN5O2	499,16	500
430		C25H29ClN4O2	452,20	453
431		C25H32N4O3	436,25	437

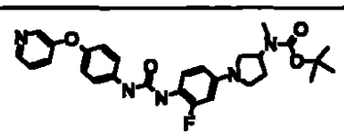
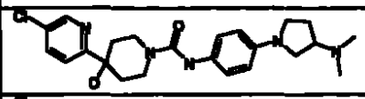
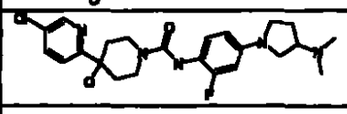
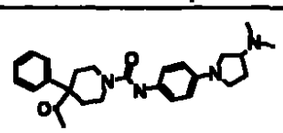
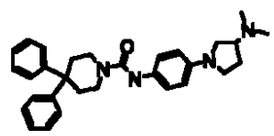
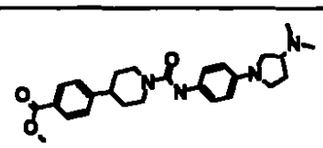
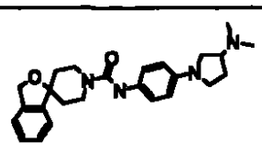
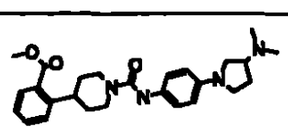
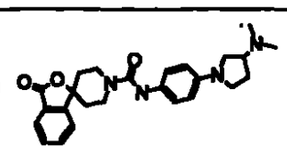
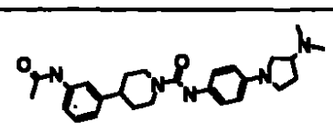
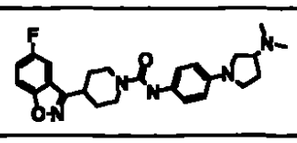
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	$M+H^+$
432		C24H32BrN5O2	501,17	502
433		C22H30N6O	394,25	395
434		C24H30F3N5O	461,24	462
435		C21H29N7O	395,24	396
436		C23H31N5O	393,25	394
437		C22H30N6O	394,25	395
438		C21H29N7O	395,24	396
439		C23H30ClN5O	427,21	428
440		C23H30ClN5O	427,21	428
441		C23H30ClN5O	427,21	428
442		C23H30FN5O	411,24	412

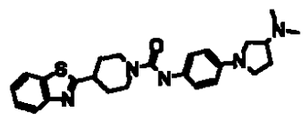
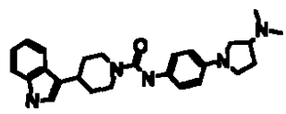
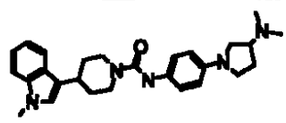
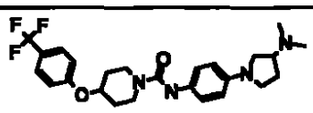
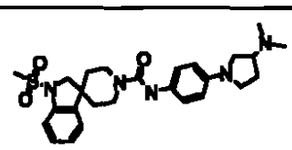
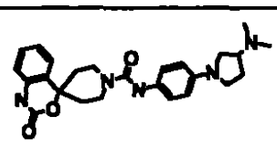
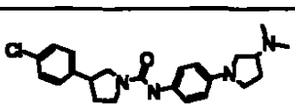
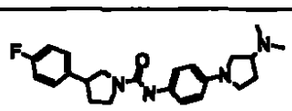
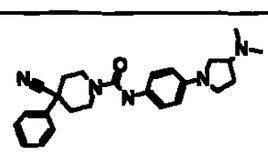
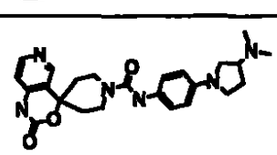
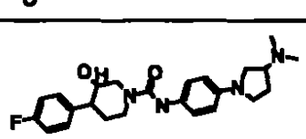
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
443		C23H30FN5O	411,24	412
444		C24H33N5O	407,27	408
445		C24H33N5O	407,27	408
446		C24H33N5O	407,27	408
447		C24H33N5O	407,27	408
448		C24H30F3N5O	461,24	462
449		C24H30F3N5O	461,24	462
450		C24H30N6O	418,25	419
451		C24H33N5O2	423,26	424
452		C24H33N5O2	423,26	424

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
453		C24H33N5O2	423,26	424
454		C25H33N5O2	435,26	436
455		C24H29ClF3N5O	495,20	496
456		C24H32ClN5O	441,23	442
457		C25H35N5O	421,28	422
458		C23H29Cl2N5O	461,17	462
459		C23H29F3N6O	462,24	463
460		C23H29F3N6O	462,24	463
461		C23H28ClF3N6O	496,20	497
462		C25H35N5O2	437,28	438

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
463		C23H29Cl2N5O	461,17	462
464		C25H35N5O	421,28	422
465		C23H29Cl2N5O	461,17	462
466		C25H35N5O3	453,27	454
467		C24H32ClN5O2	457,22	458
468		C23H38N6O	414,31	415
469		C23H29F2N5O	429,23	430
470		C24H30N6O	418,25	419
471		C25H35N5O	421,28	422
472		C23H37N5O	399,30	400

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
473		C23H32N6O	408,26	409
474		C23H32N6O	408,26	409
475		C26H37N5O	435,30	436
476		C26H36ClN5O2	509,26	510
477		C25H34N4O	406,27	407
478		C25H31FN4O2	438,24	439
479		C23H27ClFN5O	443,96	444
480		C23H30FN5O2	427,53	428
481		C23H29F2N5O2	445,52	446
482		C23H27F2N5O	427,50	428
483		C23H29ClFN5O2	461,97	462
484		C28H37FN4O4	512,28	513

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
485		C28H32FN5O4	521,24	522
486		C23H30ClN5O2	443,98	444
487		C23H29ClFN5O2	461,97	462
488		C26H34N4O2	434,27	435
489		C30H36N4O	468,29	469
490		C26H34N4O3	450,26	451
491		C25H32N4O2	420,25	421
492		C26H34N4O3	450,26	451
493		C25H30N4O3	434,23	435
494		C26H35N5O2	449,28	450
495		C25H30FN5O2	451,24	452

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
496		C25H31N5OS	449,23	450
497		C26H33N5O	431,27	432
498		C27H35N5O	445,28	446
499		C25H31F3N4O2	476,24	477
500		C26H35N5O3S	497,25	498
501		C25H31N5O3	449,24	450
502		C23H29ClN4O	412,20	413
503		C23H29FN4O	396,23	397
504		C25H31N5O	417,25	418
505		C24H30N6O3	450,24	451
506		C24H31FN4O2	426,24	427

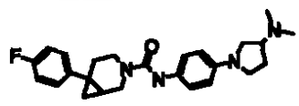
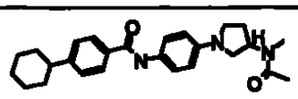
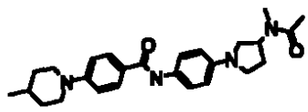
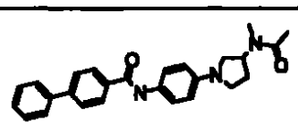
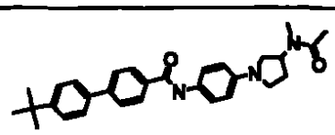
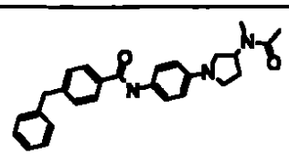
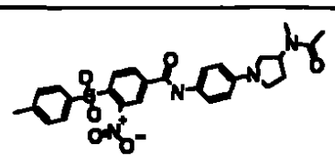
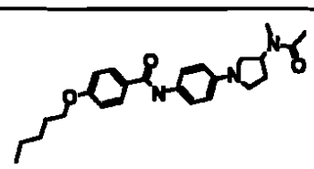
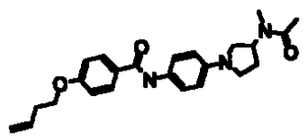
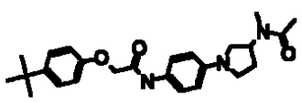
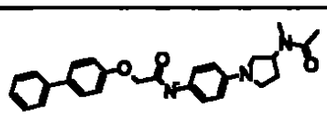
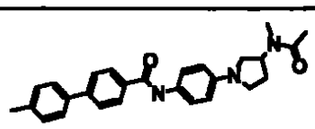
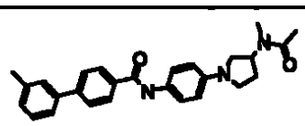
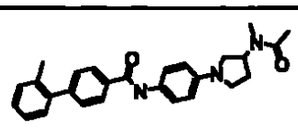
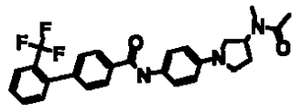
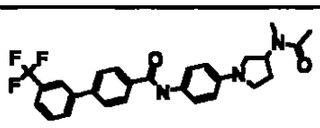
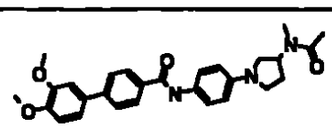
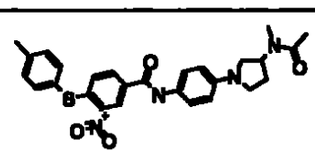
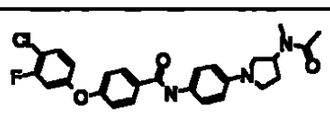
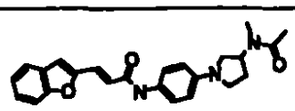
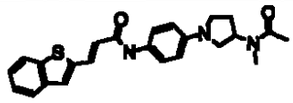
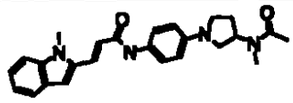
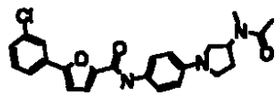
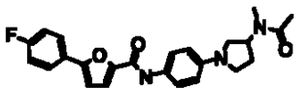
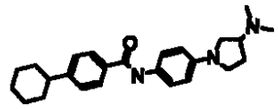
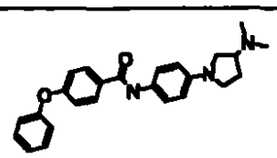
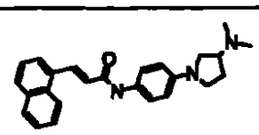
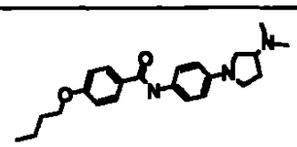
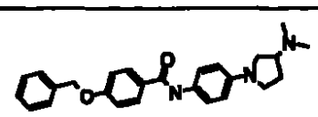
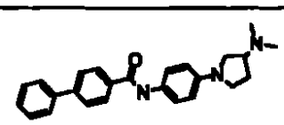
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
507		C25H31FN4O	422,25	423

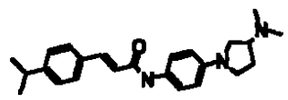
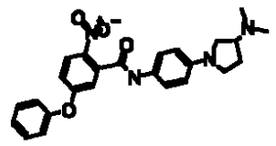
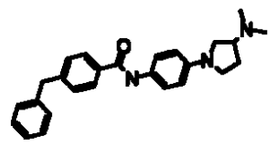
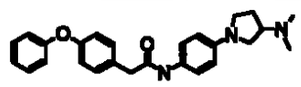
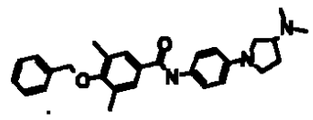
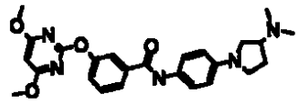
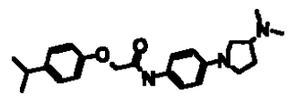
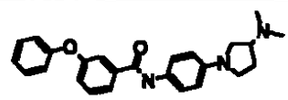
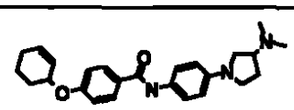
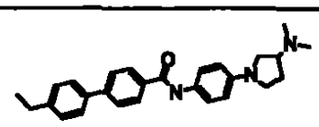
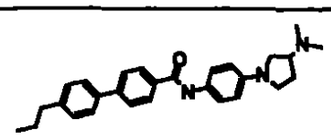
Tabelle 7

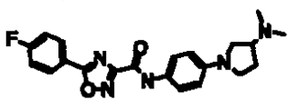
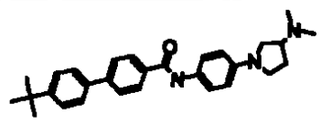
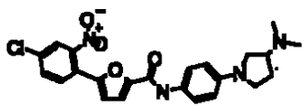
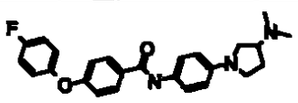
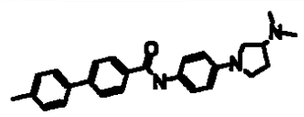
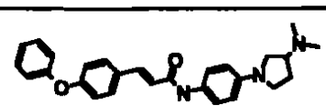
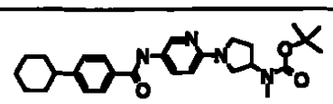
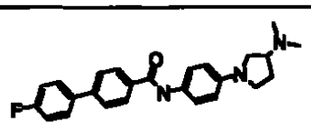
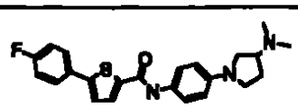
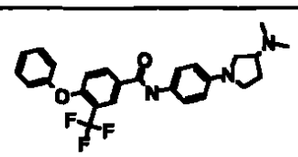
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
508		C26H33N3O2	419,26	420
509		C26H34N4O2	434,27	435
510		C26H27N3O2	413,21	414
511		C30H35N3O2	469,27	470
512		C27H29N3O2	427,23	428
513		C27H28N4O6S	536,17	537
514		C25H33N3O3	423,25	424

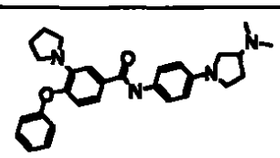
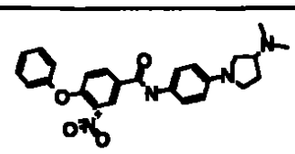
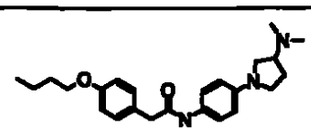
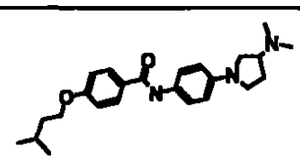
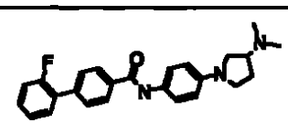
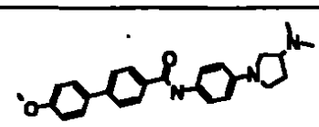
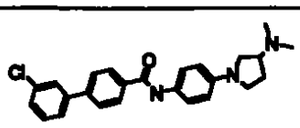
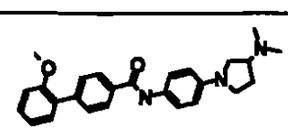
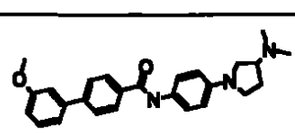
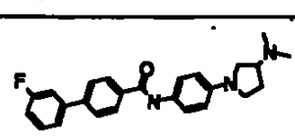
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
515		C24H29N3O3	407,22	408
516		C25H33N3O3	423,25	424
517		C27H29N3O3	443,22	444
518		C27H29N3O2	427,23	428
519		C27H29N3O2	427,23	428
520		C27H29N3O2	427,23	428
521		C27H26F3N3O2	481,20	482
522		C27H26F3N3O2	481,20	482
523		C28H31N3O4	473,23	474
524		C27H28N4O4S	504,18	505
525		C26H25ClFN3O3	481,16	482

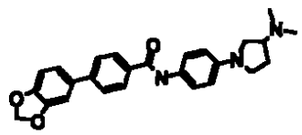
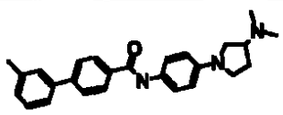
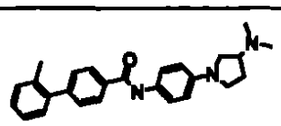
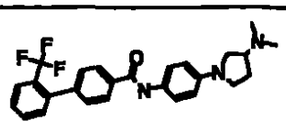
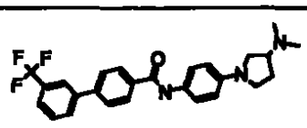
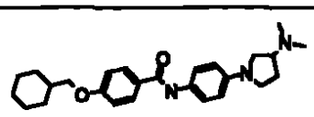
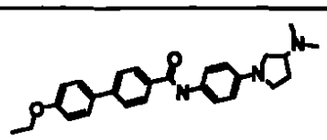
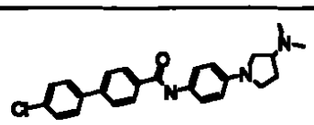
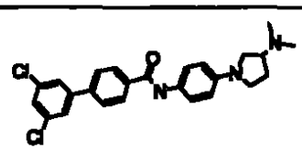
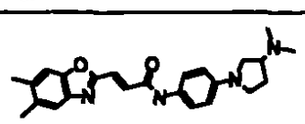
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
526		C24H25N3O3	403,19	404
527		C24H25N3O2S	419,17	420
528		C25H28N4O2	416,22	417
529		C24H24ClN3O3	437,15	438
530		C24H24FN3O3	421,18	422
531		C25H33N3O	391,26	392
532		C25H27N3O2	401,21	402
533		C25H27N3O	385,21	386
534		C23H31N3O2	381,24	382
535		C26H29N3O2	415,23	416
536		C25H27N3O	385,21	386

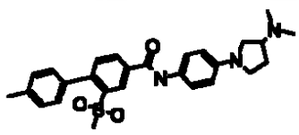
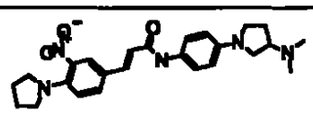
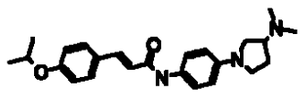
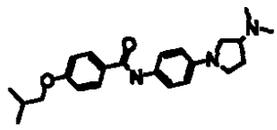
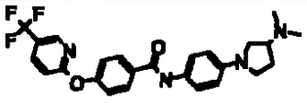
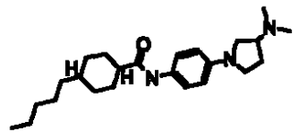
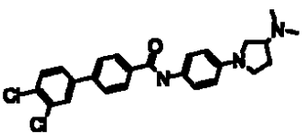
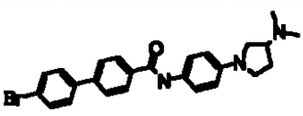
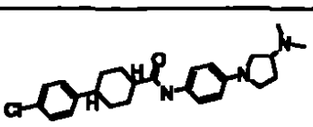
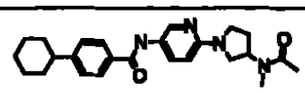
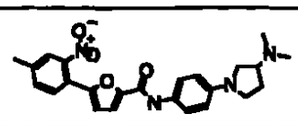
236
237

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	$M+H^+$
537		C24H31N3O	377,25	378
538		C25H26N4O4	446,20	447
539		C26H29N3O	399,23	400
540		C26H29N3O2	415,23	416
541		C28H33N3O2	443,26	444
542		C25H29N5O4	463,22	464
543		C23H31N3O2	381,24	382
544		C25H27N3O2	401,21	402
545		C25H31N3O2	405,24	406
546		C27H31N3O	413,25	414
547		C28H33N3O	427,26	428

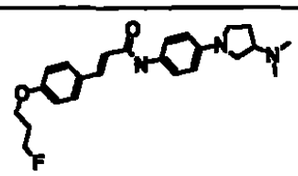
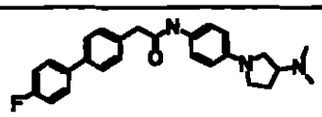
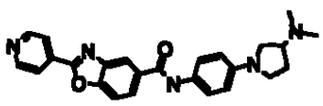
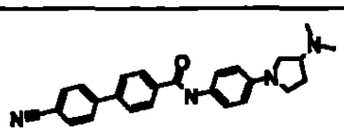
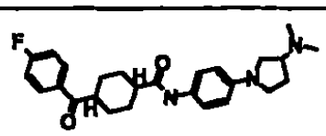
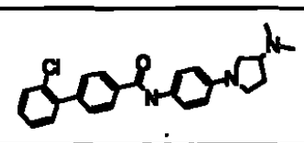
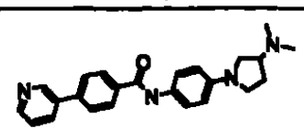
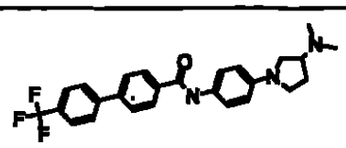
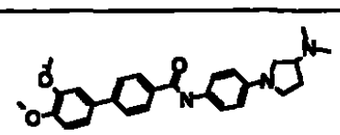
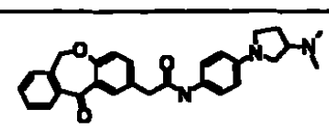
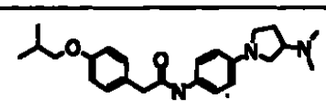
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
548		C21H22FN5O2	395,18	396
549		C25H25N3O2	399,20	400
550		C29H35N3O	441,28	442
551		C23H23ClN4O4	454,14	455
552		C25H26FN3O2	419,20	420
553		C26H29N3O	399,23	400
554		C27H29N3O2	427,23	428
555		C28H36N4O3	476,29	479
556		C25H26FN3O	403,21	404
557		C23H24FN3OS	409,16	410
558		C26H26F3N3O2	469,20	470

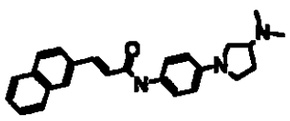
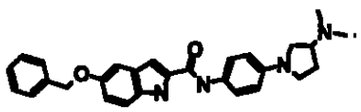
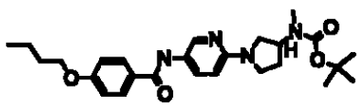
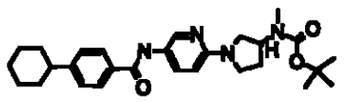
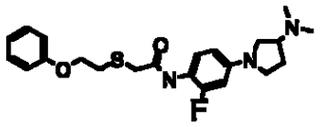
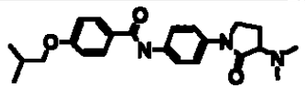
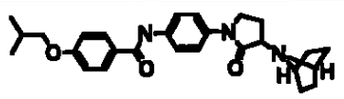
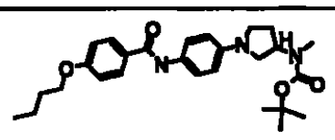
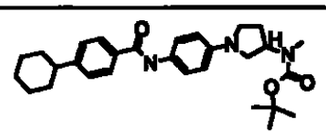
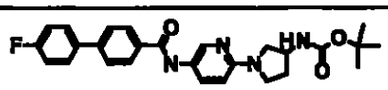
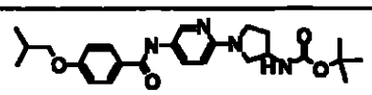
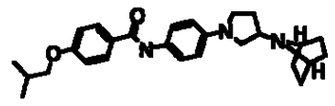
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
559		C29H34N4O2	470,27	471
560		C25H26N4O4	446,20	447
561		C24H33N3O2	395,26	396
562		C24H33N3O2	395,26	396
563		C25H26FN3O	403,21	404
564		C26H29N3O2	415,23	416
565		C25H26ClN3O	419,18	420
566		C26H29N3O2	415,23	416
567		C26H29N3O2	415,23	416
568		C25H26FN3O	403,21	404

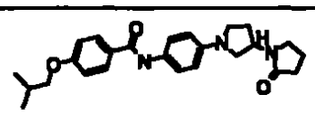
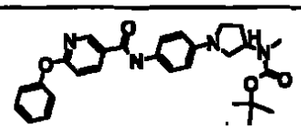
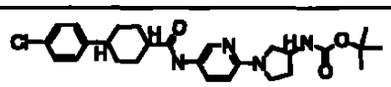
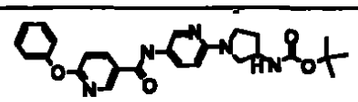
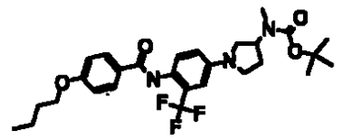
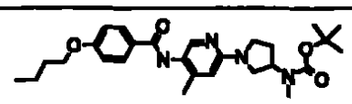
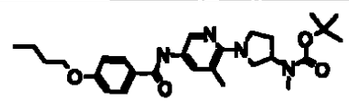
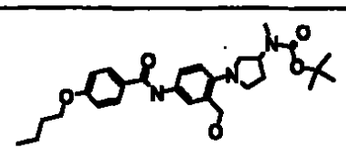
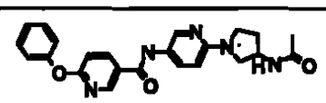
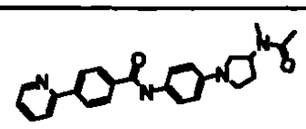
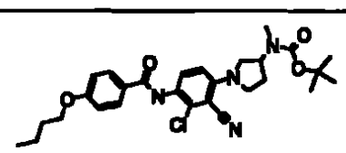
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
569		C26H27N3O3	429,20	430
570		C26H29N3O	399,23	400
571		C26H29N3O	399,23	400
572		C26H26F3N3O	453,20	454
573		C26H26F3N3O	453,20	454
574		C26H35N3O2	421,27	422
575		C27H31N3O2	429,24	430
576		C25H26ClN3O	419,18	420
577		C25H25Cl2N3O	453,14	454
578		C24H28N4O2	404,22	405

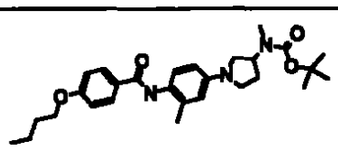
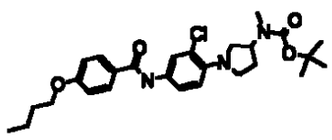
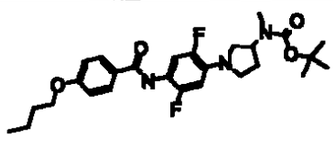
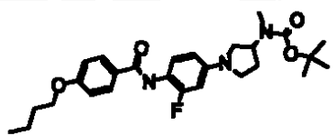
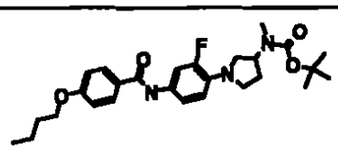
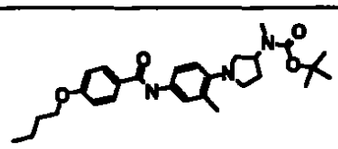
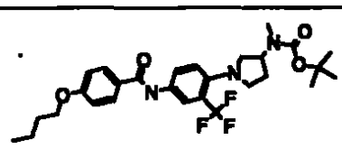
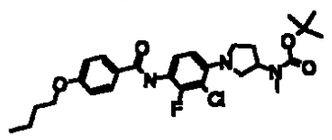
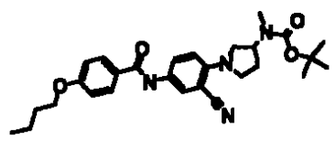
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
579		C27H31N3O3S	477,21	478
580		C25H31N5O3	449,24	450
581		C24H31N3O2	393,24	394
582		C23H31N3O2	381,24	382
583		C25H25F3N4O2	470,19	471
584		C24H39N3O	385,31	386
585		C25H25Cl2N3O	453,14	454
586		C25H26BrN3O	463,13	464
587		C25H32ClN3O	425,22	426
588		C25H32N4O2	420,25	421
589		C24H26N4O4	434,20	435

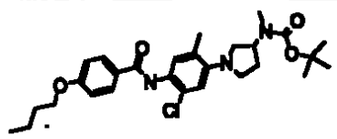
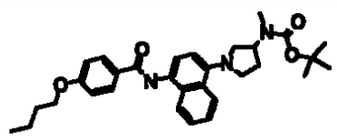
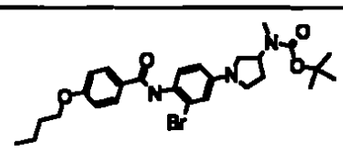
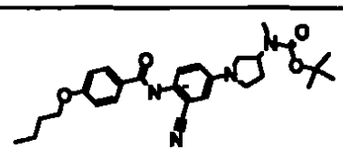
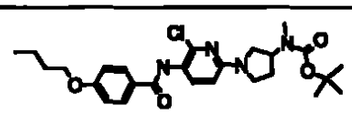
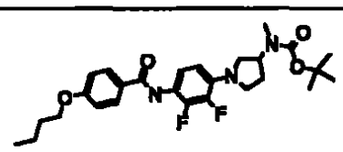
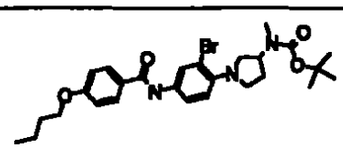
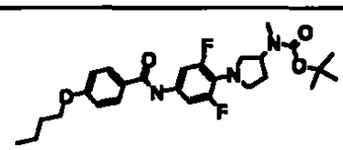
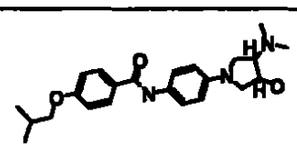
341
242

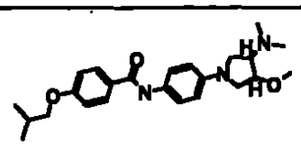
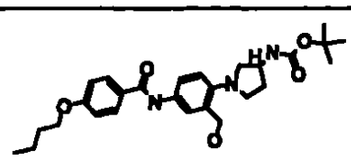
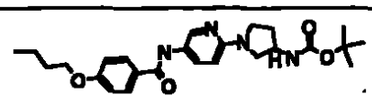
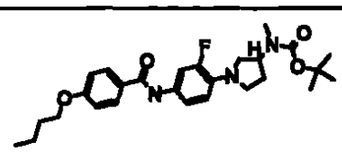
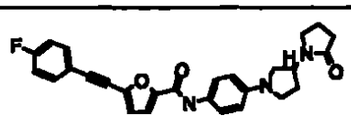
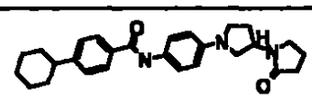
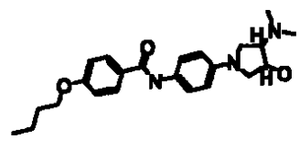
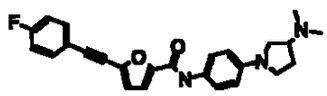
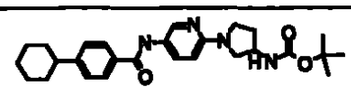
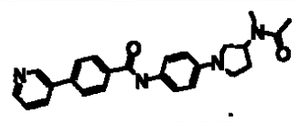
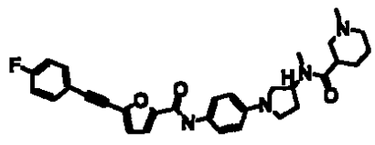
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
590		C24H30FN3O2	411,23	412
591		C26H28FN3O	417,22	418
592		C25H25N5O2	427,20	428
593		C26H26N4O	410,21	411
594		C26H32FN3O2	437,25	438
595		C25H26ClN3O	419,18	420
596		C24H26N4O	386,21	387
597		C26H26F3N3O	453,20	454
598		C27H31N3O3	445,24	446
599		C28H29N3O3	455,22	456
600		C24H33N3O2	395,26	396

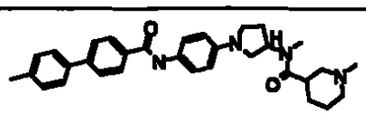
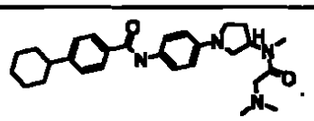
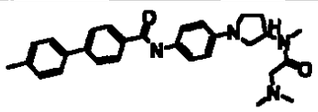
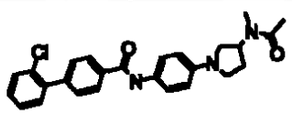
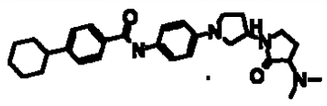
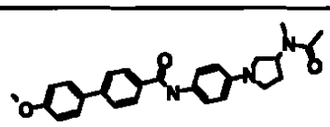
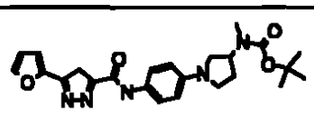
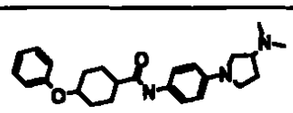
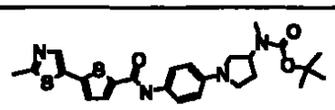
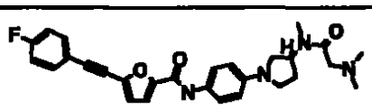
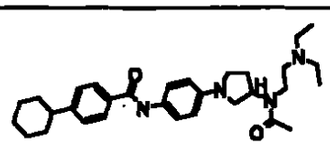
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
601		C25H27N3O	385,21	386
602		C28H30N4O2	454,24	455
603		C26H36N4O4	468,27	469
604		C28H38N4O3	478,29	479
605		C22H28FN3O2S	417,55	418
606		C23H29N3O3	395,22	396
607		C27H33N3O3	447,25	448
608		C27H37N3O4	467,28	468
609		C29H39N3O3	477,30	478
610		C27H29FN4O3	476,22	477
611		C25H34N4O4	454,26	455
612		C27H35N3O2	433,27	434

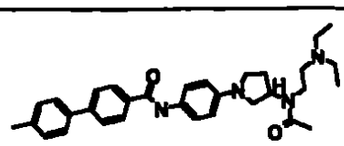
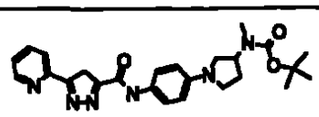
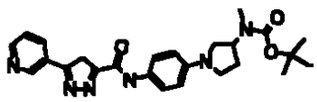
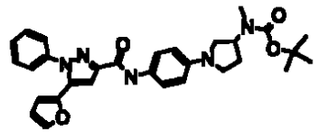
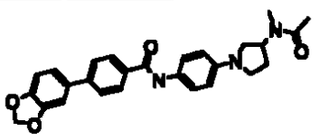
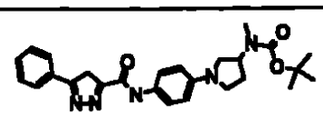
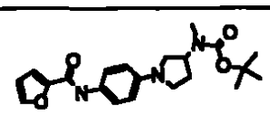
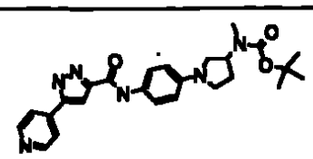
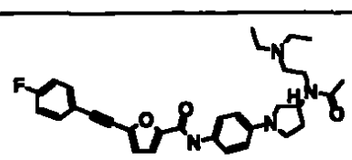
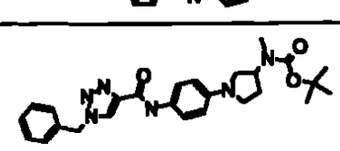
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
613		C25H31N3O3	421,24	422
614		C28H32N4O4	488,24	489
615		C27H35ClN4O3	498,24	499
616		C26H29N5O4	475,22	476
617		C28H36F3N3O4	535,27	536
618		C27H38N4O4	482,29	483
619		C27H38N4O4	482,29	483
620		C28H39N3O5	497,29	498
621		C23H23N5O3	417,18	418
622		C25H26N4O2	414,21	415
623		C28H35ClN4O4	526,23	527

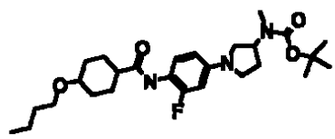
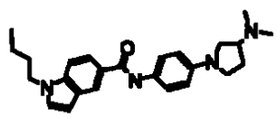
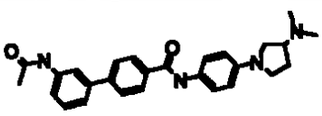
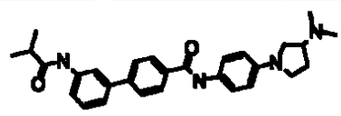
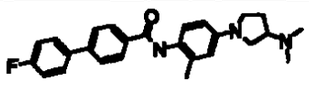
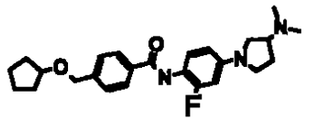
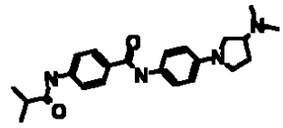
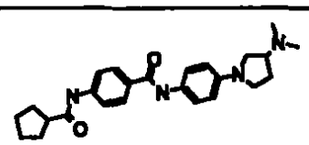
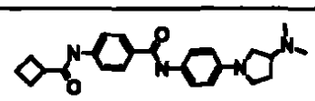
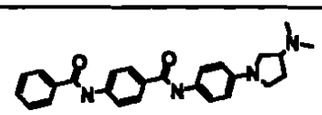
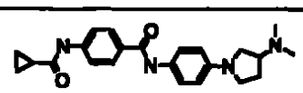
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
624		C28H39N3O4	481,29	482
625		C27H36ClN3O4	501,24	502
626		C27H35F2N3O4	503,26	504
627		C27H36FN3O4	485,27	486
628		C27H36FN3O4	485,27	486
629		C28H39N3O4	481,29	482
630		C28H36F3N3O4	535,27	536
631		C27H35ClFN3O4	519,23	520
632		C28H36N4O4	492,27	493

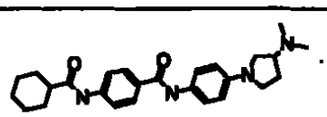
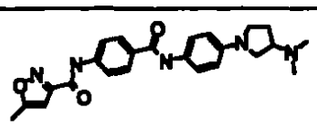
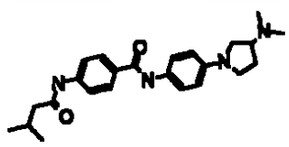
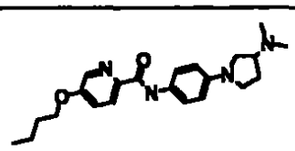
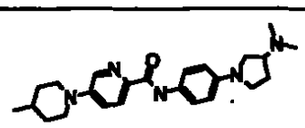
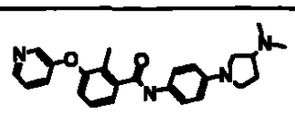
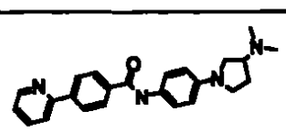
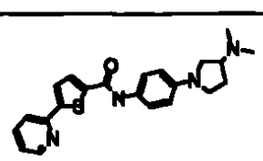
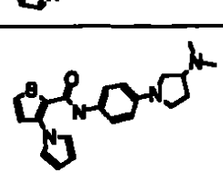
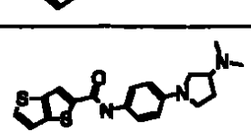
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
633		C28H38ClN3O4	515,26	516
634		C31H39N3O4	517,29	518
635		C27H36BrN3O4	545,19	546
636		C28H36N4O4	492,27	493
637		C26H35ClN4O4	502,23	503
638		C27H35F2N3O4	503,26	504
639		C27H36BrN3O4	545,19	546
640		C27H35F2N3O4	503,26	504
641		C23H31N3O3	397,24	398

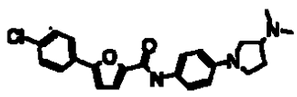
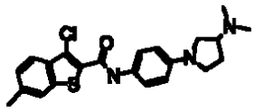
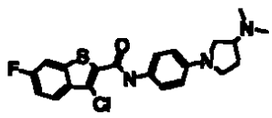
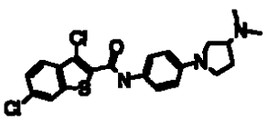
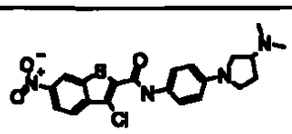
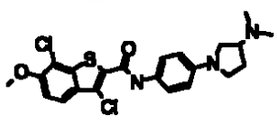
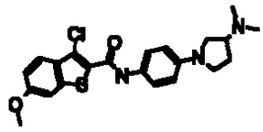
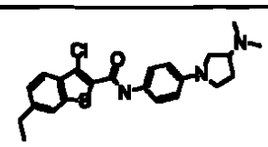
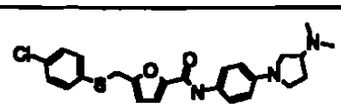
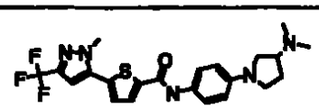
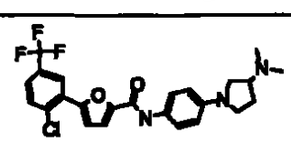
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
642		C24H33N3O3	411,25	412
643		C27H37N3O5	483,27	484
644		C25H34N4O4	454,26	455
645		C27H36FN3O4	485,27	486
646		C27H24FN3O3	457,18	458
647		C27H33N3O2	431,26	432
648		C23H31N3O3	397,24	398
649		C25H24FN3O2	417,18	418
650		C27H36N4O3	464,28	465
651		C25H26N4O2	414,21	415
652		C31H33FN4O3	528,25	529

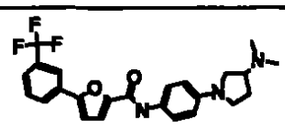
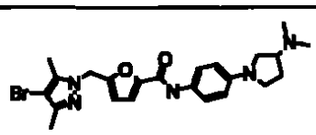
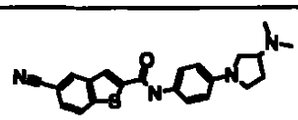
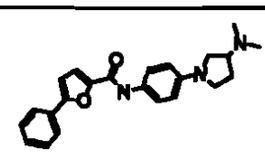
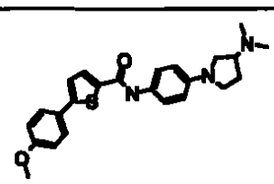
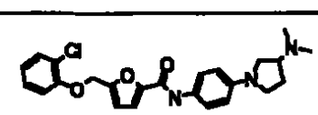
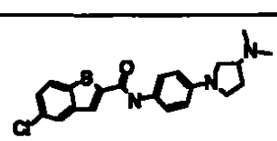
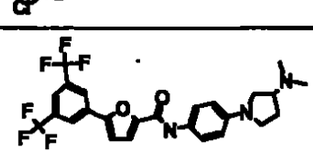
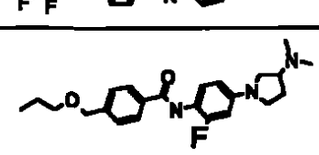
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
653		C32H38N4O2	510,30	511
654		C28H38N4O2	462,30	463
655		C29H34N4O2	470,27	471
656		C26H26ClN3O2	447,17	448
657		C29H38N4O2	474,30	475
658		C27H29N3O3	443,22	444
659		C24H29N5O4	451,22	452
660		C25H33N3O2	407,26	408
661		C25H30N4O3S2	498,18	499
662		C28H29FN4O3	488,22	489
663		C31H44N4O2	504,35	505

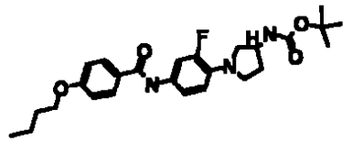
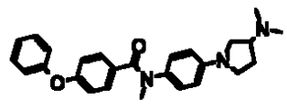
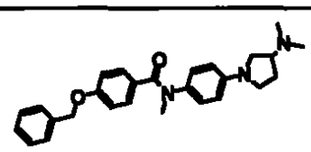
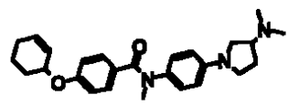
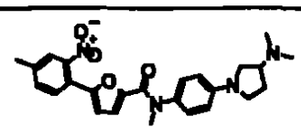
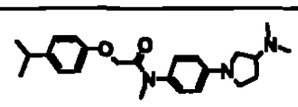
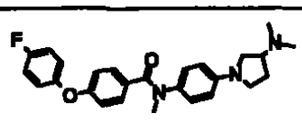
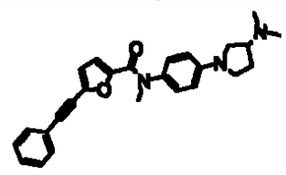
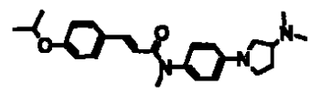
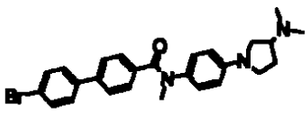
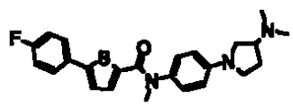
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
664		C32H40N4O2	512,32	513
665		C25H30N6O3	462,24	463
666		C25H30N6O3	462,24	463
667		C30H33N5O4	527,25	528
668		C27H27N3O4	457,20	458
669		C26H31N5O3	461,24	462
670		C21H27N3O4	385,20	386
671		C25H30N6O3	462,24	463
672		C31H35FN4O3	530,27	531
673		C26H32N6O3	476,25	477

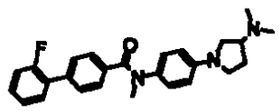
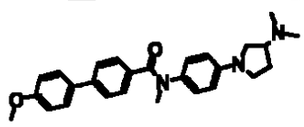
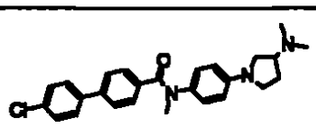
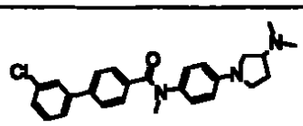
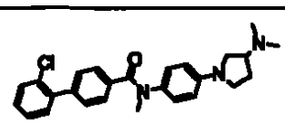
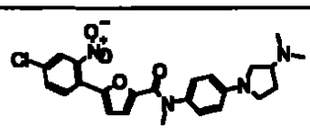
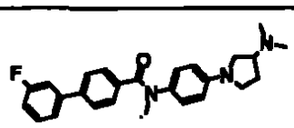
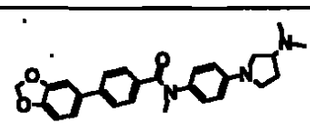
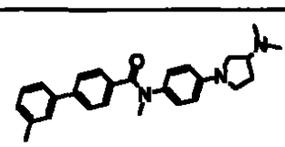
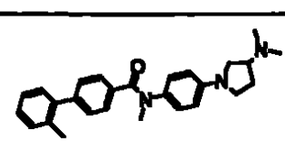
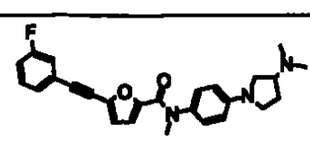
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
674		C27H42FN3O4	491,32	492
675		C25H32N4O	404,26	405
676		C27H30N4O2	442,24	443
677		C29H34N4O2	470,27	471
678		C26H28FN3O	417,22	418
679		C25H32FN3O2	425,55	426
680		C23H30N4O2	394,24	395
681		C25H32N4O2	420,25	421
682		C24H30N4O2	406,24	407
683		C26H28N4O2	428,22	429
684		C23H28N4O2	392,22	393

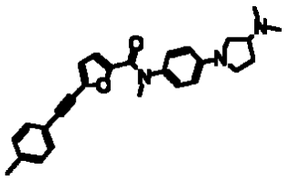
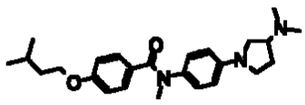
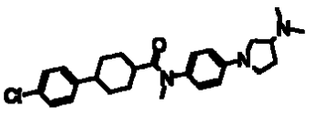
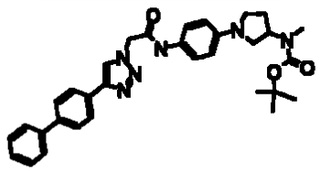
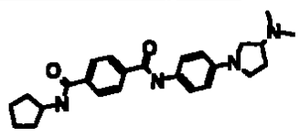
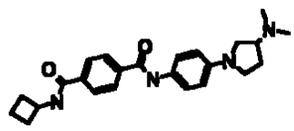
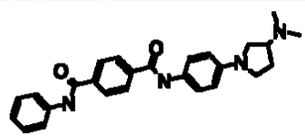
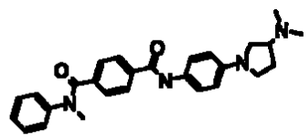
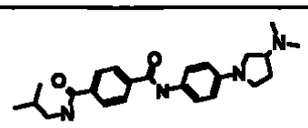
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
685		C26H34N4O2	434,27	435
686		C24H27N5O3	433,21	434
687		C24H32N4O2	408,25	409
688		C22H30N4O2	382,24	383
689		C24H33N5O	407,27	408
690		C25H28N4O2	416,22	417
691		C24H26N4O	386,21	387
692		C22H24N4OS	392,17	393
693		C21H24N4OS	380,17	381
694		C19H21N3OS2	371,11	372

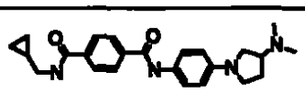
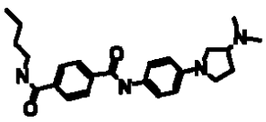
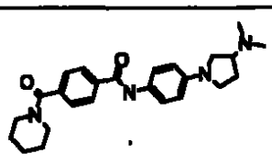
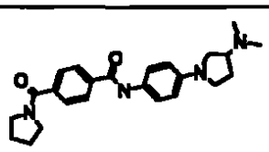
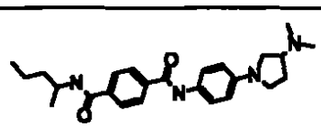
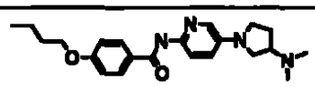
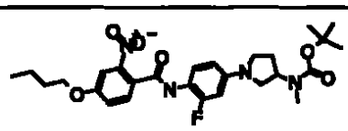
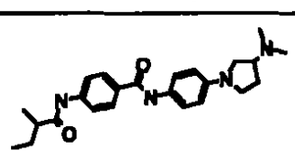
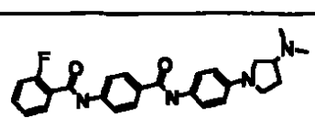
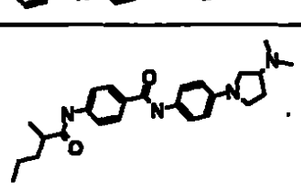
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
695		C23H24ClN3O2	409,16	410
696		C22H24ClN3OS	413,13	414
697		C21H21ClFN3OS	417,11	418
698		C21H21Cl2N3OS	433,08	434
699		C21H21ClN4O3S	444,10	445
700		C22H23Cl2N3O2S	463,09	464
701		C22H24ClN3O2S	429,13	430
702		C23H26ClN3OS	427,15	428
703		C24H26ClN3O2S	455,14	456
704		C22H24F3N5OS	463,17	464
705		C24H23ClF3N3O2	477,14	478

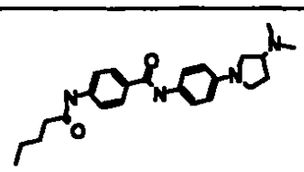
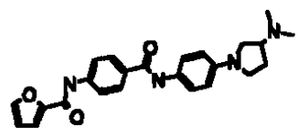
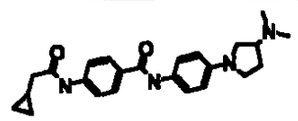
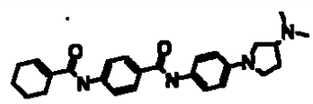
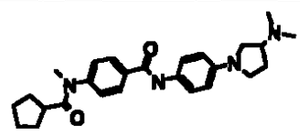
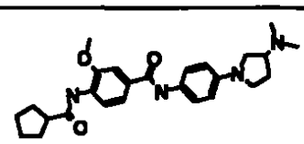
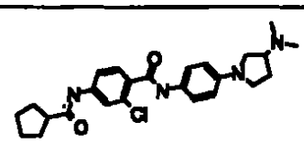
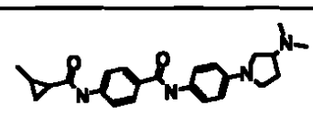
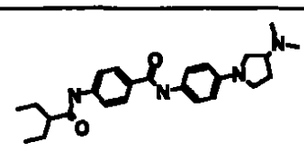
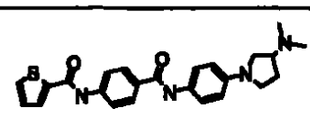
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
706		C24H24F3N3O2	443,18	444
707		C23H28BrN5O2	485,14	486
708		C24H25F3N4O2S	490,17	491
709		C22H22N4OS	390,15	391
710		C23H25N3O2	375,20	376
711		C24H27N3O2S	421,18	422
712		C24H26ClN3O3	439,17	440
713		C21H22ClN3OS	399,12	400
714		C25H23F6N3O2	511,17	512
715		C23H30FN3O2	399,51	400

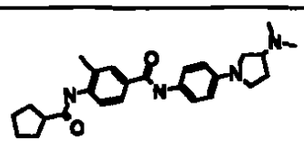
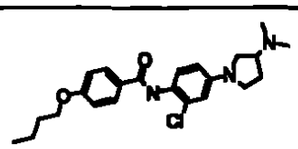
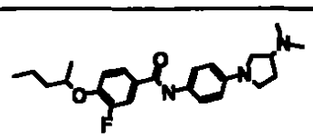
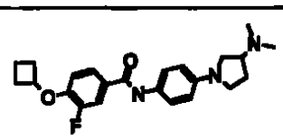
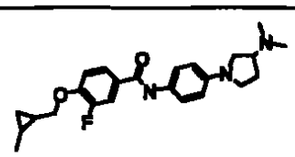
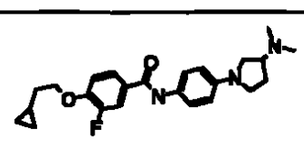
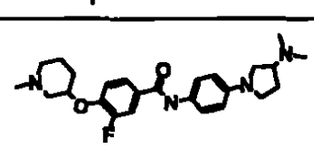
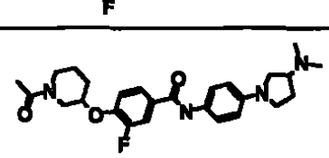
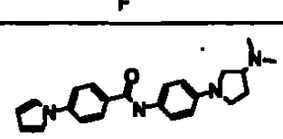
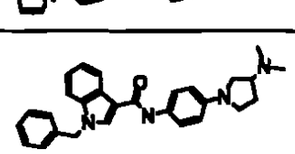
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
716		C26H34FN3O4	471,25	472
717		C26H29N3O2	415,23	416
718		C27H31N3O2	429,24	430
719		C26H33N3O2	419,26	420
720		C25H28N4O4	448,21	449
721		C24H33N3O2	395,26	396
722		C26H28FN3O2	433,22	434
723		C26H27N3O2	413,21	414
724		C25H33N3O2	407,26	408
725		C26H28BrN3O	477,14	478
726		C24H26FN3OS	423,18	424

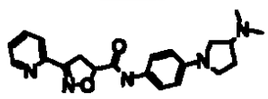
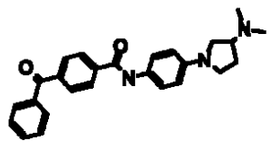
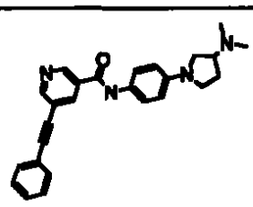
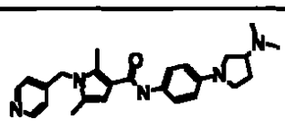
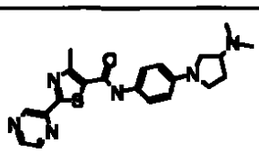
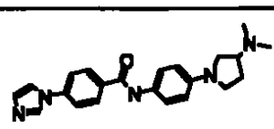
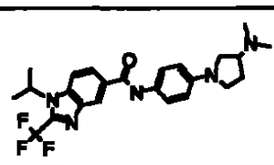
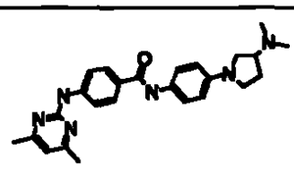
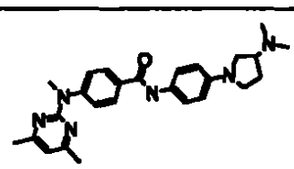
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
727		C26H28FN3O	417,22	418
728		C27H31N3O2	429,24	430
729		C26H28ClN3O	433,19	434
730		C26H28ClN3O	433,19	434
731		C26H28ClN3O	433,19	434
732		C24H25ClN4O4	468,16	469
733		C26H28FN3O	417,22	418
734		C27H29N3O3	443,22	444
735		C27H31N3O	413,25	414
736		C27H31N3O	413,25	414
737		C26H26FN3O2	431,20	432

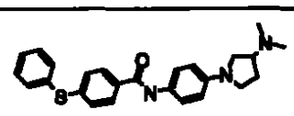
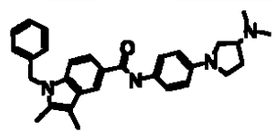
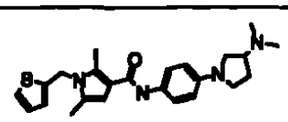
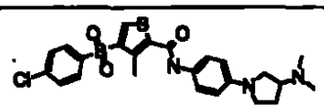
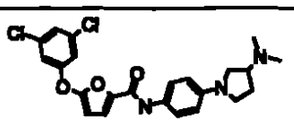
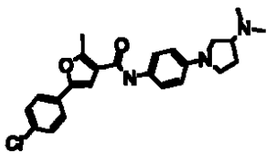
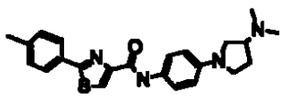
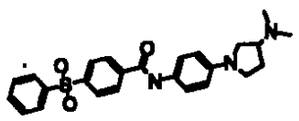
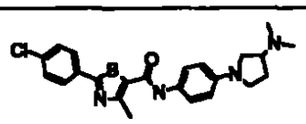
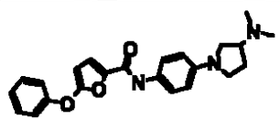
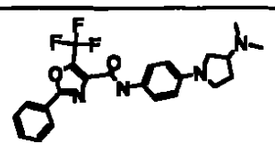
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
738		C27H29N3O2	427,23	428
739		C25H35N3O2	409,27	410
740		C26H34ClN3O	439,24	440
741		C32H36N6O3	552,28	553
742		C26H36FN3O2	411,59	412
743		C25H32N4O2	420,25	421
744		C24H30N4O2	406,24	407
745		C26H28N4O2	428,22	429
746		C27H30N4O2	442,24	443
747		C24H32N4O2	408,25	409

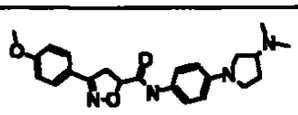
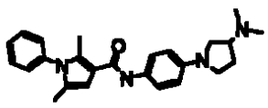
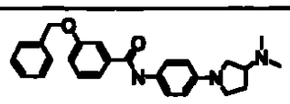
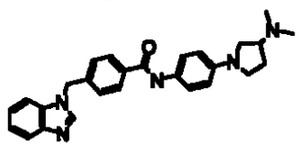
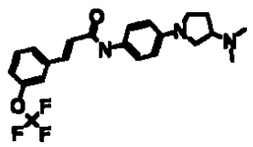
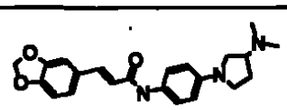
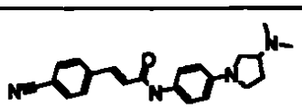
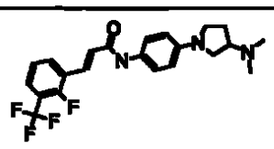
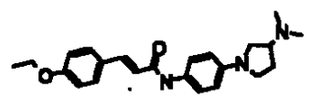
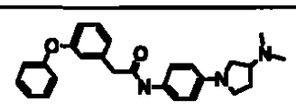
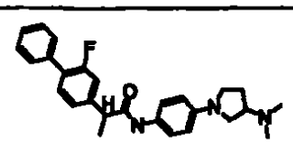
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
748		C24H30N4O2	406,24	407
749		C24H32N4O2	408,25	409
750		C25H32N4O2	420,25	421
751		C24H30N4O2	406,24	407
752		C25H34N4O2	422,27	423
753		C22H30N4O2	382,24	383
754		C27H35FN4O6	530,25	531
755		C24H32N4O2	408,25	409
756		C26H27FN4O2	446,21	447
757		C25H34N4O2	422,27	423

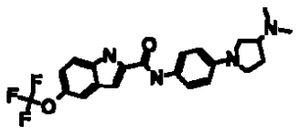
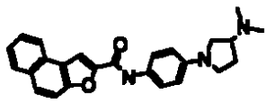
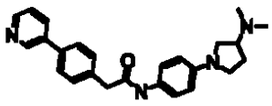
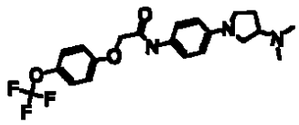
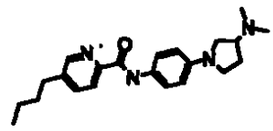
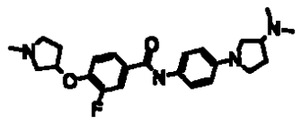
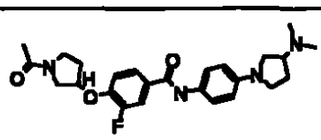
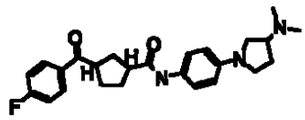
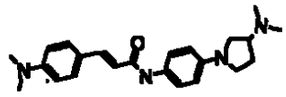
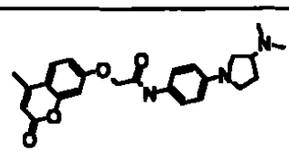
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
758		C24H32N4O2	408,25	409
759		C24H28N4O3	418,20	419
760		C24H30N4O2	406,24	407
761		C26H32N4O2	432,25	433
762		C26H34N4O2	434,27	435
763		C26H34N4O3	450,26	451
764		C25H31ClN4O2	454,21	455
765		C24H30N4O2	406,24	407
766		C25H34N4O2	422,27	423
767		C24H26N4O2S	434,18	435

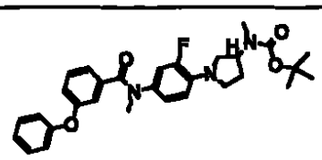
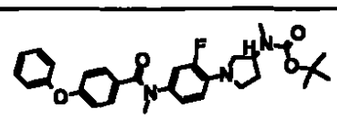
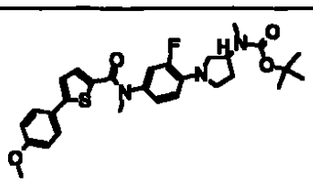
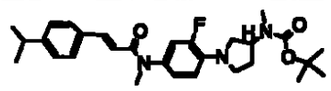
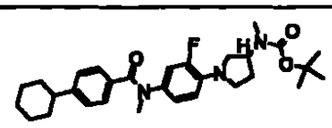
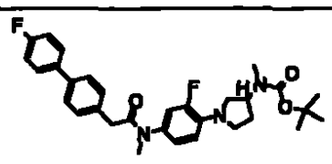
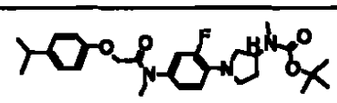
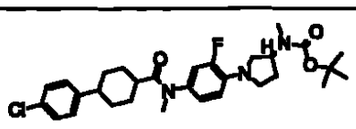
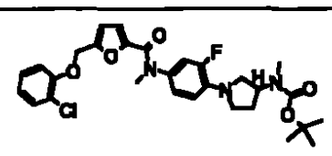
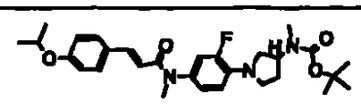
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
768		C26H34N4O2	434,27	435
769		C23H30ClN3O2	415,20	416
770		C24H32FN3O2	413,25	414
771		C23H28FN3O2	397,22	398
772		C24H30FN3O2	411,23	412
773		C24H30FN3O2	411,23	412
774		C25H33FN4O2	440,26	441
775		C26H33FN4O3	468,25	469
776		C23H26N4O	374,21	375
777		C28H30N4O	438,24	439

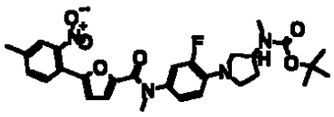
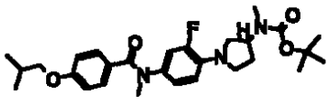
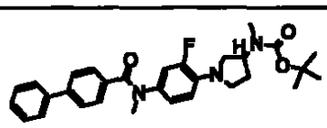
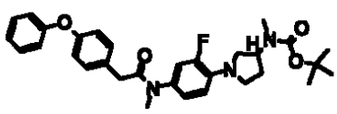
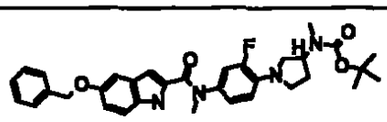
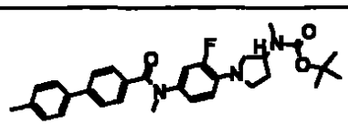
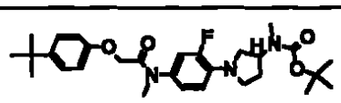
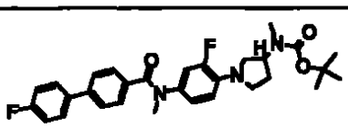
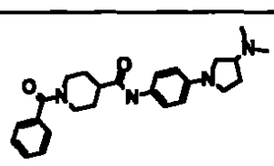
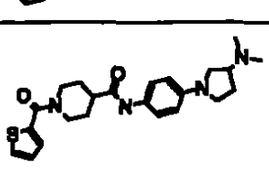
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
778		C21H25N5O2	379,20	380
779		C26H27N3O2	413,21	414
780		C26H26N4O	410,21	411
781		C25H31N5O	417,25	418
782		C21H24N6OS	408,17	409
783		C22H25N5O	375,21	376
784		C24H28F3N5O	459,23	460
785		C25H30N6O	430,25	431
786		C26H32N6O	444,26	445

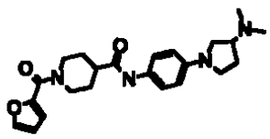
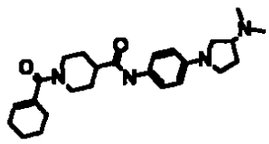
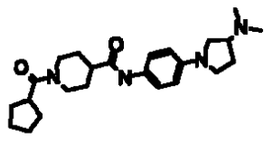
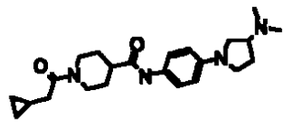
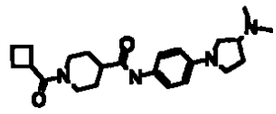
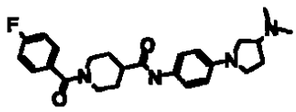
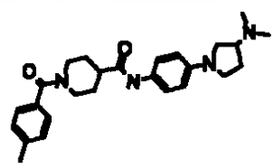
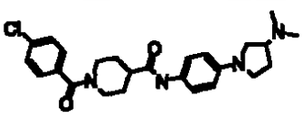
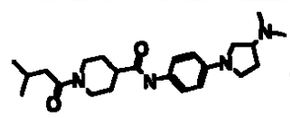
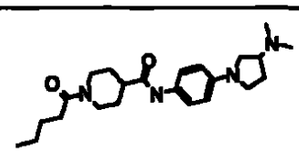
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
787		C25H27N3OS	417,19	418
788		C30H34N4O	466,27	467
789		C24H30N4OS	422,21	423
790		C24H26ClN3O3S2	503,11	504
791		C23H23Cl2N3O3	459,11	460
792		C24H26ClN3O2	423,17	424
793		C23H26N4OS	406,18	407
794		C25H27N3O3S	449,18	450
795		C23H25ClN4OS	440,14	441
796		C23H25N3O3	391,19	392
797		C23H23F3N4O2	444,18	445

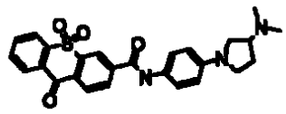
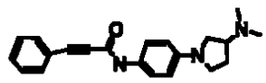
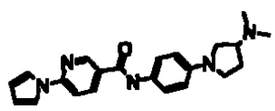
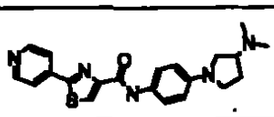
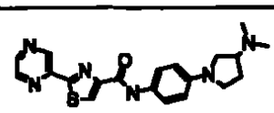
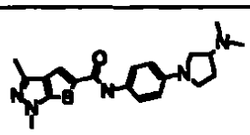
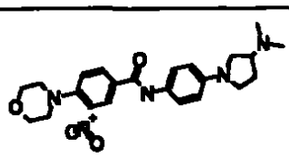
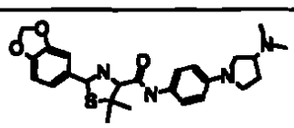
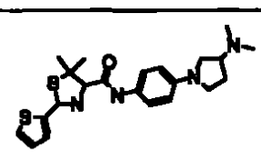
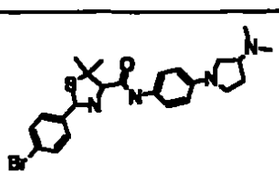
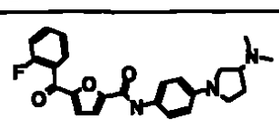
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
798		C23H28N4O3	408,22	409
799		C25H30N4O	402,24	403
800		C26H29N3O2	415,23	416
801		C27H29N5O	439,24	440
802		C22H24F3N3O2	419,18	420
803		C22H25N3O3	379,19	380
804		C22H24N4O	360,20	361
805		C22H23F4N3O	421,18	422
806		C23H29N3O2	379,23	380
807		C26H29N3O2	415,23	416
808		C27H30FN3O	431,24	432

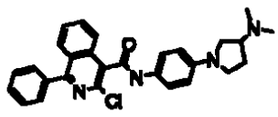
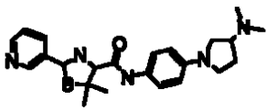
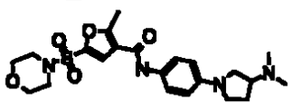
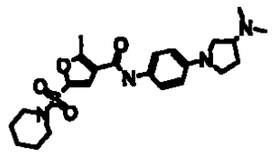
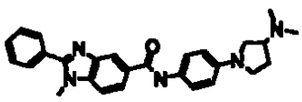
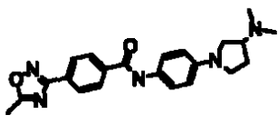
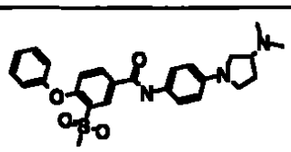
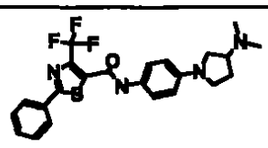
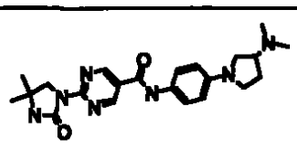
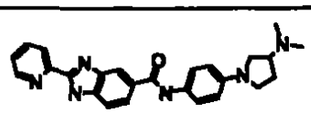
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
809		C22H23F3N4O2	432,18	433
810		C25H25N3O2	399,20	400
811		C25H28N4O	400,23	401
812		C21H24F3N3O3	423,18	424
813		C22H30N4O	366,24	367
814		C24H31FN4O2	426,24	427
815		C25H31FN4O3	454,24	455
816		C25H30FN3O2	423,23	424
817		C23H30N4O	378,24	379
818		C24H27N3O4	421,20	422

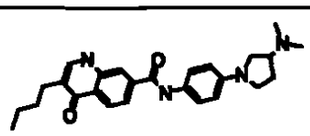
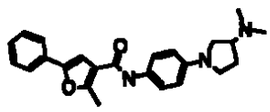
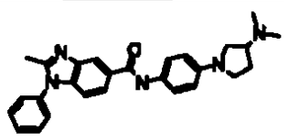
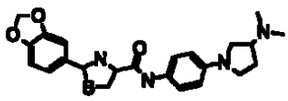
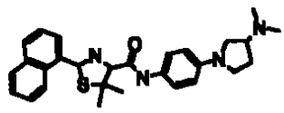
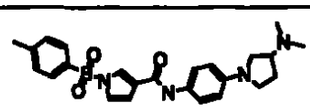
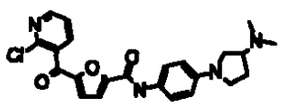
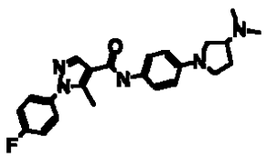
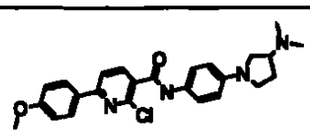
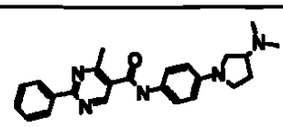
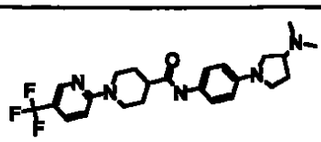
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
819		C30H34FN3O4	519,25	520
820		C30H34FN3O4	519,25	520
821		C29H34FN3O4S	539,22	540
822		C29H38FN3O3	495,29	496
823		C30H40FN3O3	509,30	510
824		C31H35F2N3O3	535,27	536
825		C28H38FN3O4	499,29	500
826		C30H39ClFN3O3	543,27	544
827		C29H33ClFN3O5	557,21	558
828		C29H38FN3O4	511,29	512

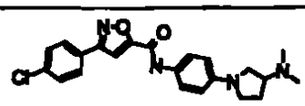
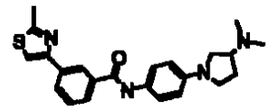
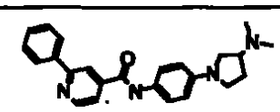
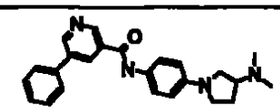
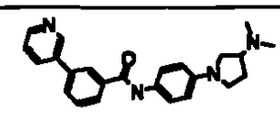
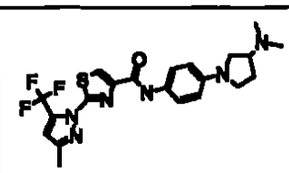
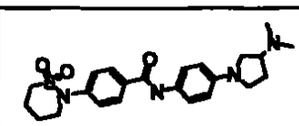
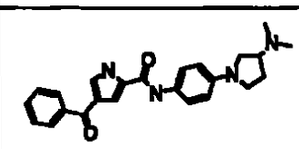
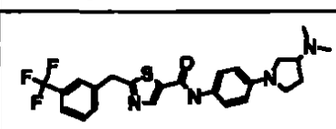
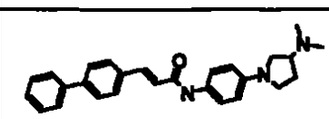
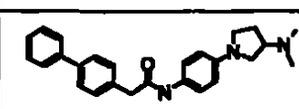
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
829		C29H33FN4O6	552,24	553
830		C28H38FN3O4	499,29	500
831		C30H34FN3O3	503,26	504
832		C31H36FN3O4	533,27	534
833		C33H37FN4O4	572,28	573
834		C31H36FN3O3	517,27	518
835		C29H40FN3O4	513,30	514
836		C30H33F2N3O3	521,25	522
837		C25H32N4O2	420,25	421
838		C23H30N4O2S	426,21	427

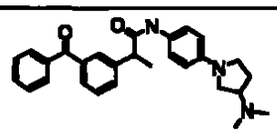
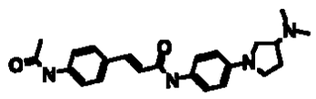
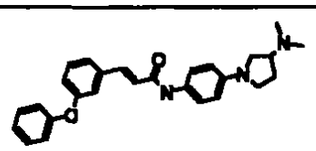
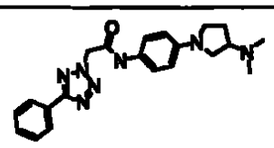
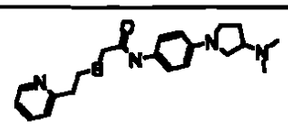
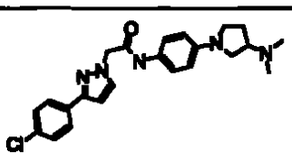
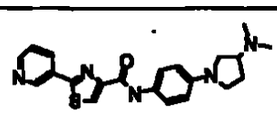
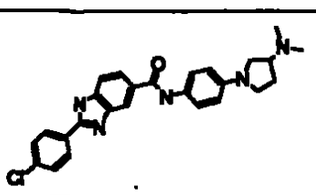
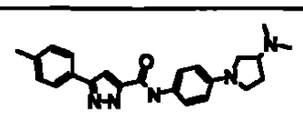
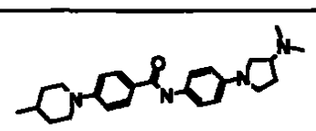
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
839		C23H30N4O3	410,23	411
840		C25H36N4O2	424,28	425
841		C24H36N4O2	412,28	413
842		C23H34N4O2	398,27	399
843		C23H34N4O2	398,27	399
844		C25H31FN4O2	438,24	439
845		C26H34N4O2	434,27	435
846		C25H31ClN4O2	454,21	455
847		C23H36N4O2	400,28	401
848		C23H36N4O2	400,28	401

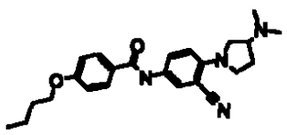
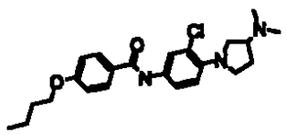
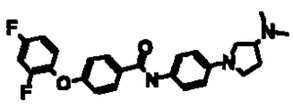
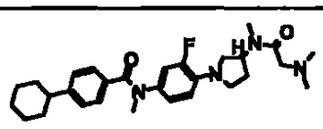
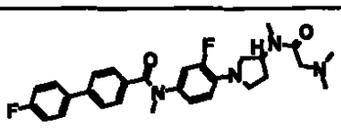
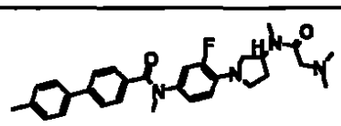
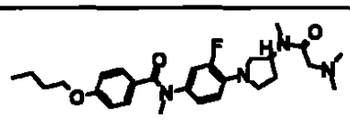
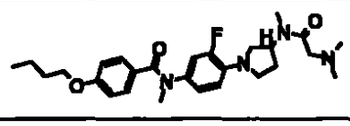
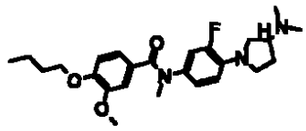
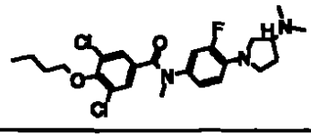
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
849		C26H25N3O4S	475,16	476
850		C21H23N3O	333,18	334
851		C22H25N5O	375,21	376
852		C21H23N5OS	393,16	394
853		C20H22N6OS	394,16	395
854		C20H25N5OS	383,18	384
855		C23H29N5O4	439,22	440
856		C25H32N4O3S	468,22	469
857		C22H30N4OS2	430,19	431
858		C24H31BrN4OS	502,14	503
859		C24H24FN3O3	421,18	422

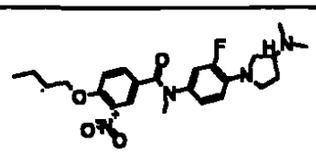
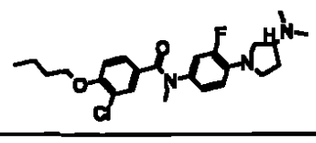
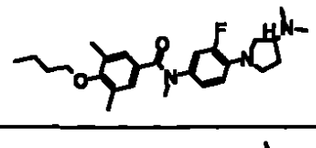
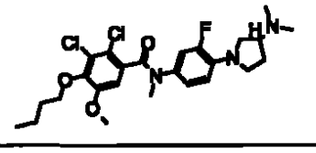
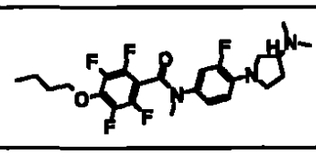
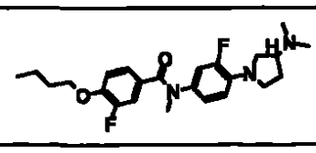
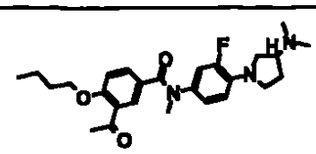
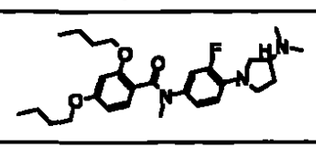
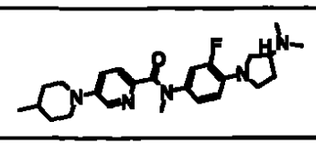
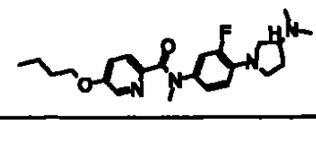
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
860		C28H27ClN4O	470,19	471
861		C23H31N5OS	425,23	426
862		C22H30N4O5S	462,19	463
863		C23H32N4O4S	460,21	461
864		C27H29N5O	439,24	440
865		C22H25N5O2	391,20	392
866		C26H29N3O4S	479,19	480
867		C23H23F3N4OS	460,15	461
868		C22H29N7O2	423,24	424
869		C25H26N6O	426,22	427

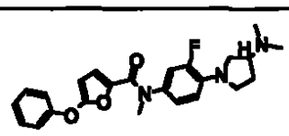
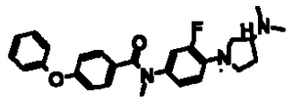
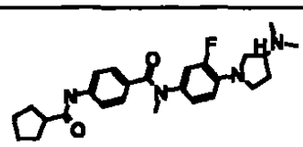
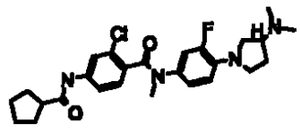
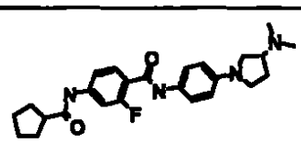
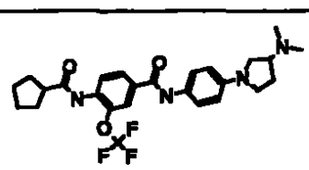
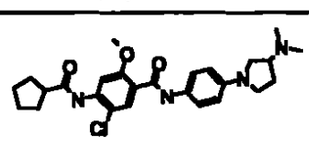
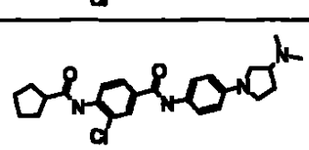
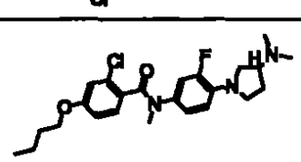
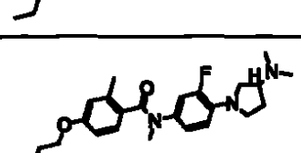
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
870		C26H32N4O2	432,25	433
871		C24H27N3O2	389,21	390
872		C27H29N5O	439,24	440
873		C23H28N4O3S	440,19	441
874		C28H34N4OS	474,24	475
875		C24H28N4O3S	452,19	453
876		C23H23ClN4O3	438,15	439
877		C23H26FN5O	407,21	408
878		C25H27ClN4O2	450,18	451
879		C24H27N5O	401,22	402
880		C24H30F3N5O	461,24	462

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
881		C22H23ClN4O2	410,15	411
882		C23H26N4OS	406,18	407
883		C24H26N4O	386,21	387
884		C24H26N4O	386,21	387
885		C24H26N4O	386,21	387
886		C21H23F3N6OS	464,16	465
887		C23H30N4O3S	442,20	443
888		C24H26N4O2	402,21	403
889		C24H25F3N4OS	474,17	475
890		C27H29N3O	411,23	412
891		C26H29N3O	399,23	400

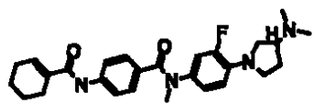
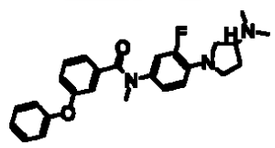
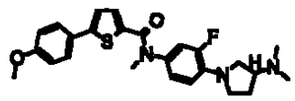
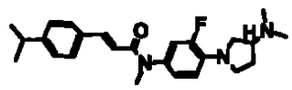
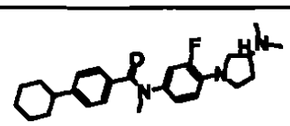
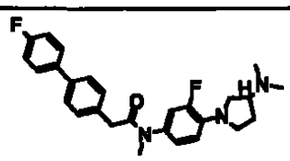
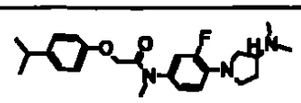
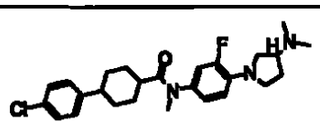
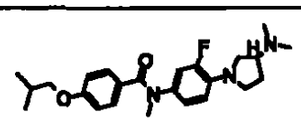
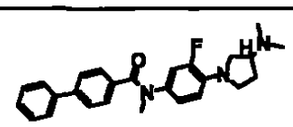
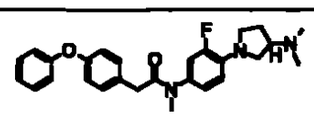
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
892		C28H31N3O2	441,24	442
893		C23H28N4O2	392,22	393
894		C27H29N3O2	427,23	428
895		C21H25N7O	391,21	392
896		C21H28N4OS	384,20	385
897		C23H26ClN5O	423,18	424
898		C21H23N5OS	393,16	394
899		C26H28ClN5O	459,18	460
900		C23H27N5O	389,22	390
901		C25H34N4O	406,27	407

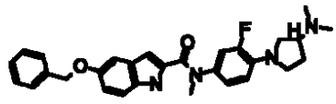
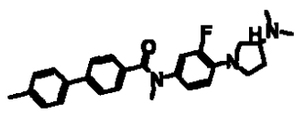
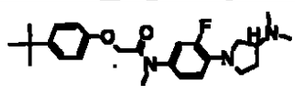
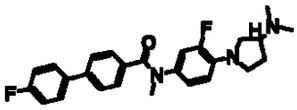
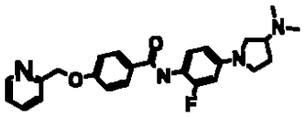
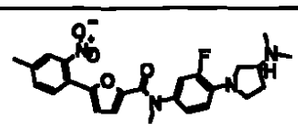
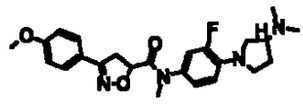
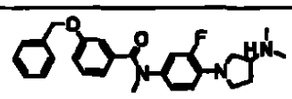
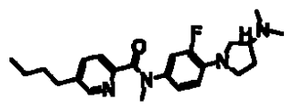
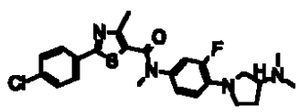
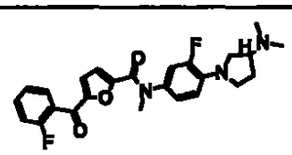
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
902		C24H30N4O2	406,24	407
903		C23H30ClN3O2	415,20	416
904		C25H25F2N3O2	437,19	438
905		C29H39FN4O2	494,31	495
906		C29H32F2N4O2	506,25	507
907		C30H35FN4O2	502,27	503
908		C27H37FN4O3	484,29	485
909		C27H37FN4O3	484,29	485
910		C25H34FN3O3	443,26	444
911		C24H30Cl2FN3O2	481,17	482

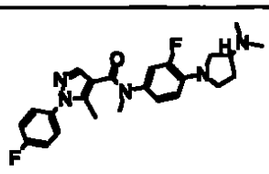
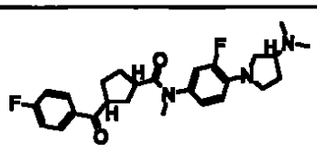
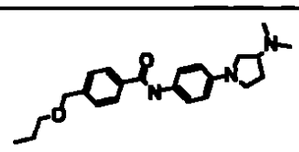
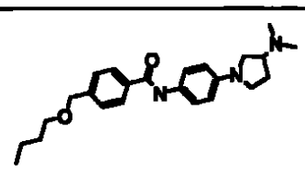
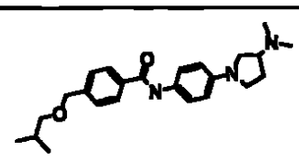
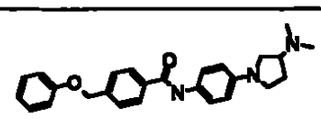
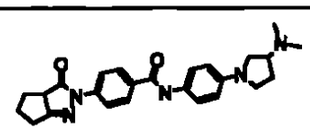
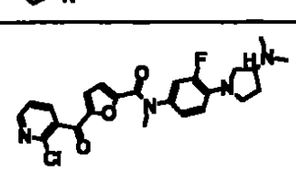
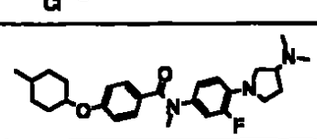
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
912		C24H31FN4O4	458,23	459
913		C24H31ClFN3O2	447,21	448
914		C26H36FN3O2	441,28	442
915		C25H32Cl2FN3O3	511,18	512
916		C24H28F5N3O2	485,21	486
917		C24H31F2N3O2	431,24	432
918		C26H34FN3O3	455,26	456
919		C26H40FN3O3	485,30	486
920		C25H34FN5O	439,27	440
921		C23H31FN4O2	414,24	415

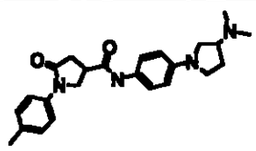
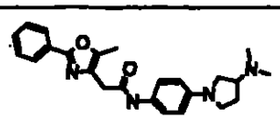
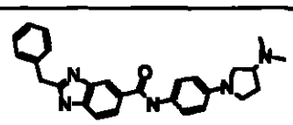
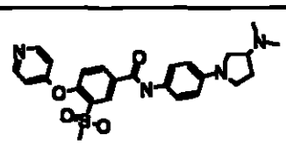
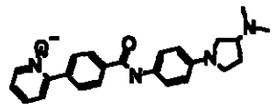
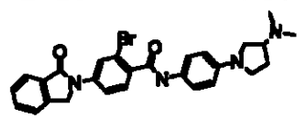
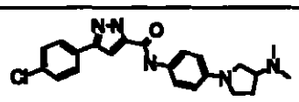
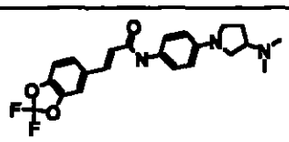
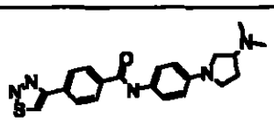
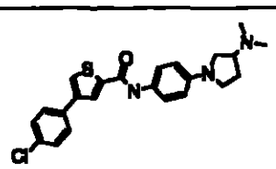
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
922		C24H26FN3O3	423,20	424
923		C26H28FN3O2	433,22	434
924		C26H33FN4O2	452,26	453
925		C26H32ClFN4O2	486,22	487
926		C25H31FN4O2	438,24	439
927		C26H31F3N4O3	504,23	505
928		C26H33ClN4O3	484,22	485
929		C25H31ClN4O2	454,21	455
930		C24H31ClFN3O2	447,21	448
931		C25H34FN3O2	427,26	428

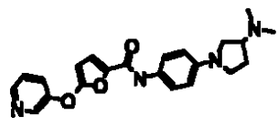
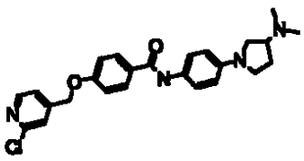
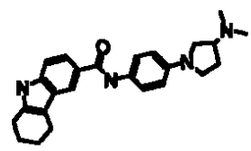
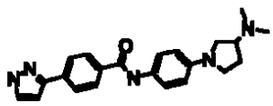
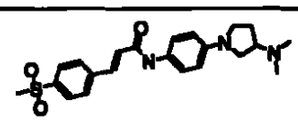
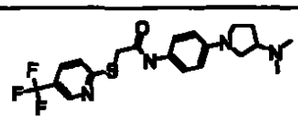
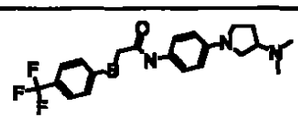
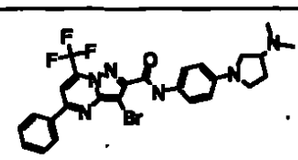
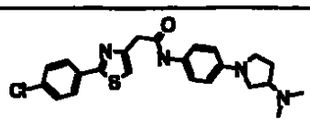
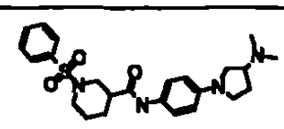
274
275

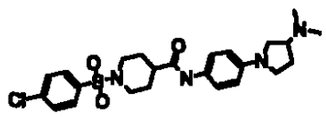
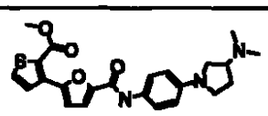
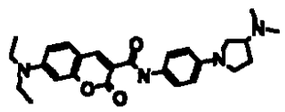
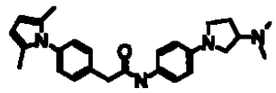
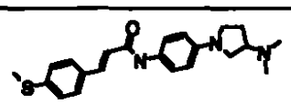
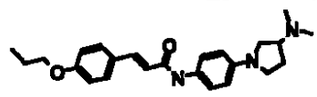
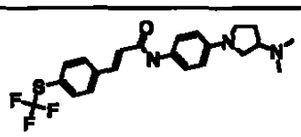
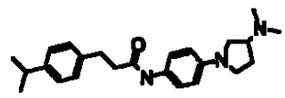
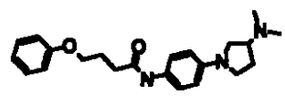
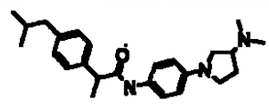
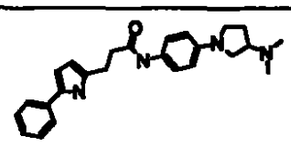
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
932		C27H33FN4O2	464,26	465
933		C26H28FN3O2	433,22	434
934		C25H28FN3O2S	453,19	454
935		C25H32FN3O	409,25	410
936		C26H34FN3O	423,27	424
937		C27H29F2N3O	449,23	450
938		C24H32FN3O2	413,25	414
939		C26H33ClFN3O	457,23	458
940		C24H32FN3O2	413,25	414
941		C26H28FN3O	417,22	418
942		C27H30FN3O2	447,23	448

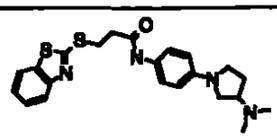
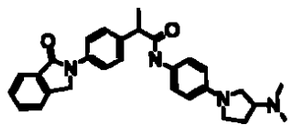
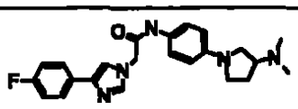
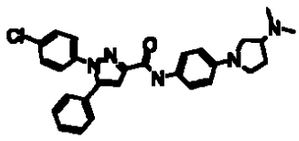
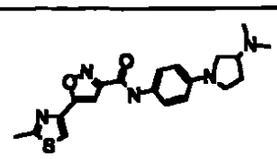
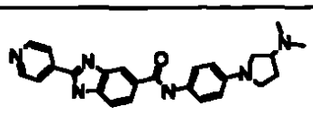
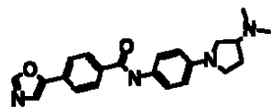
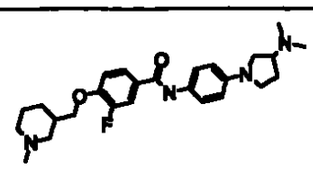
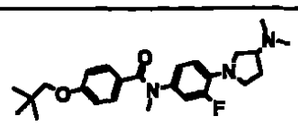
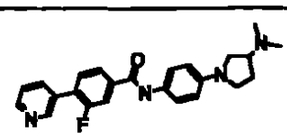
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
943		C29H31FN4O2	486,24	487
944		C27H30FN3O	431,24	432
945		C25H34FN3O2	427,26	428
946		C26H27F2N3O	435,21	436
947		C25H27FN4O2	434,52	435
948		C25H27FN4O4	466,20	467
949		C24H29FN4O3	440,22	441
950		C27H30FN3O2	447,23	448
951		C23H31FN4O	398,25	399
952		C24H26ClFN4OS	472,15	473
953		C25H25F2N3O3	453,19	454

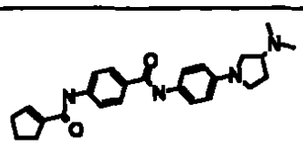
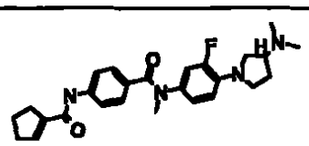
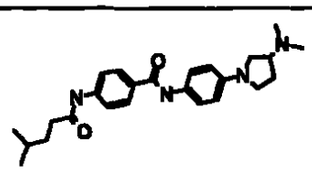
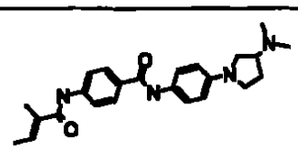
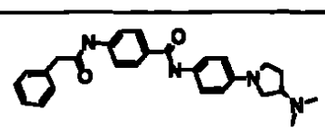
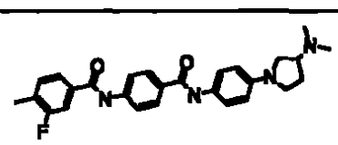
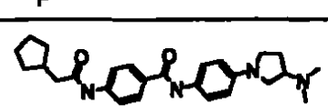
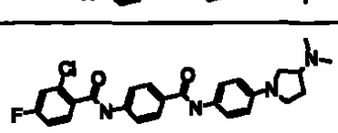
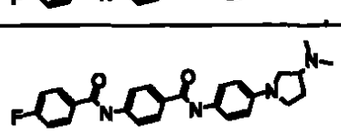
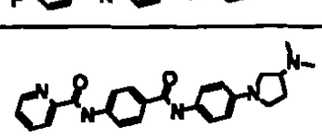
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
954		C24H27F2N5O	439,22	440
955		C26H31F2N3O2	455,24	456
956		C23H31N3O2	381,24	382
957		C24H33N3O2	395,26	396
958		C24H33N3O2	395,26	396
959		C26H29N3O2	415,23	416
960		C25H29N5O2	431,23	432
961		C24H24ClFN4O3	470,15	471
962		C27H36FN3O2	453,61	454

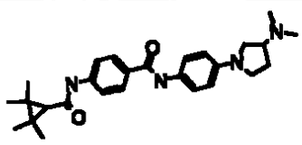
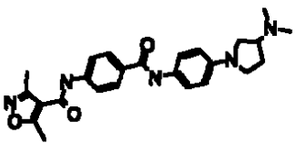
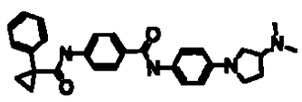
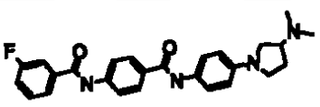
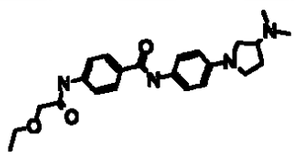
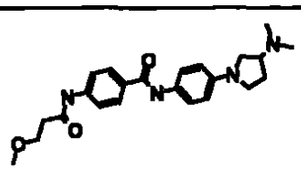
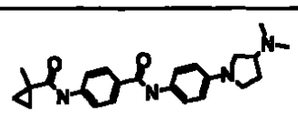
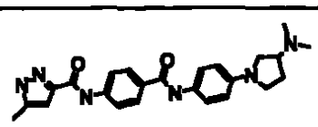
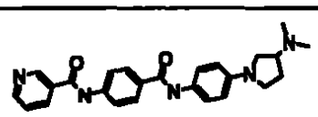
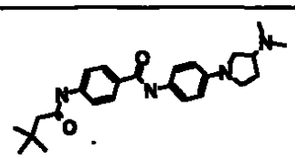
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
963		C24H30N4O2	406,24	407
964		C24H28N4O2	404,22	405
965		C27H29N5O	439,24	440
966		C25H28N4O4S	480,18	481
967		C24H26N4O2	402,21	403
968		C27H27BrN4O2	518,13	519
969		C22H24ClN5O	409,17	410
970		C22H23F2N3O3	415,17	416
971		C21H23N5OS	393,16	394
972		C23H24ClN3OS	425,13	426

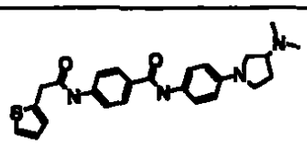
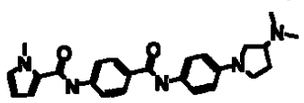
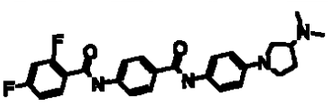
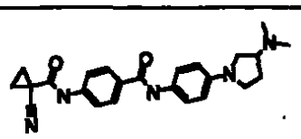
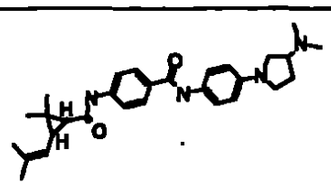
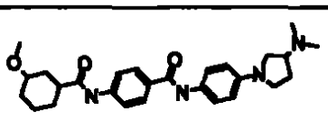
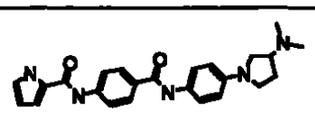
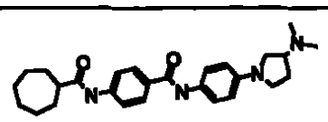
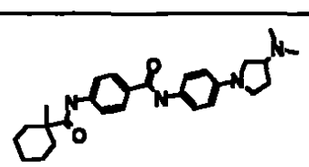
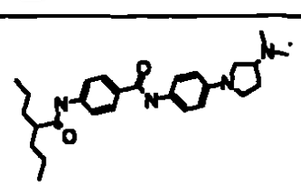
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
973		C22H24N4O3	392,18	393
974		C25H27ClN4O2	450,18	451
975		C25H30N4O	402,24	403
976		C22H25N5O	375,21	376
977		C22H27N3O3S	413,18	414
978		C20H23F3N4OS	424,15	425
979		C21H24F3N3OS	423,16	424
980		C26H24BrF3N6O	572,11	573
981		C23H25ClN4OS	440,14	441
982		C24H32N4O3S	456,22	457

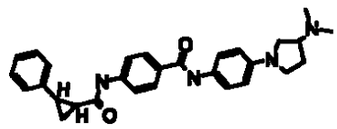
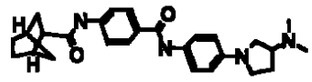
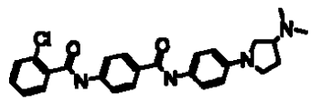
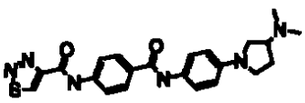
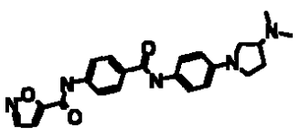
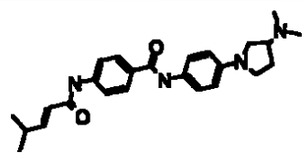
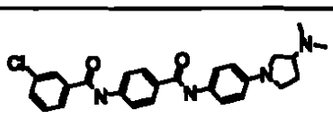
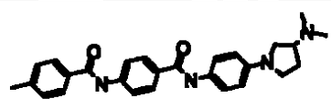
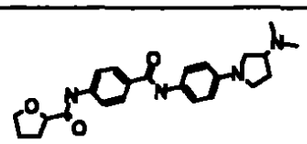
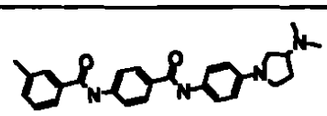
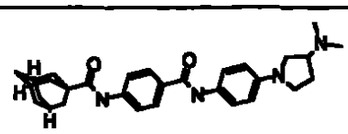
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
983		C24H31ClN4O3S	490,18	491
984		C23H25N3O4S	439,16	440
985		C26H32N4O3	448,25	449
986		C26H32N4O	416,26	417
987		C22H27N3OS	381,19	382
988		C24H31N3O2	393,24	394
989		C22H24F3N3OS	435,16	436
990		C24H33N3O	379,26	380
991		C22H29N3O2	367,23	368
992		C25H35N3O	393,28	394
993		C25H30N4O	402,24	403

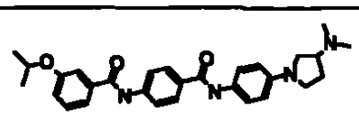
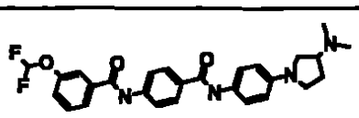
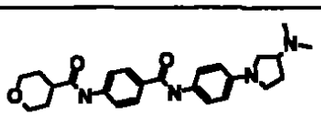
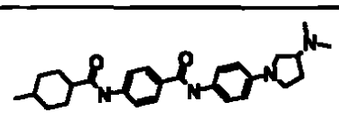
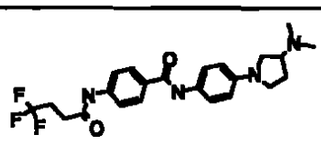
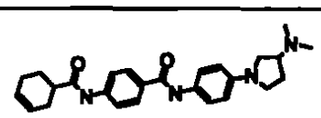
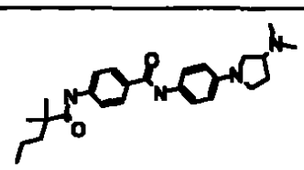
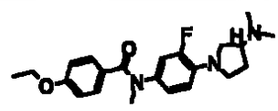
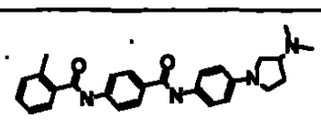
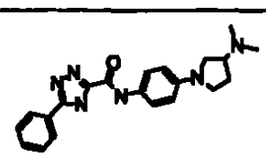
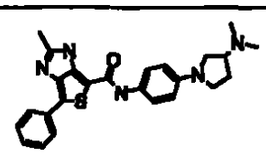
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
994		C22H26N4OS2	426,15	427
995		C29H32N4O2	468,25	469
996		C23H26FN5O	407,21	408
997		C28H28ClN5O	485,20	486
998		C20H23N5O2S	397,16	398
999		C25H26N6O	426,22	427
1000		C22H24N4O2	376,19	377
1001		C26H35FN4O2	454,27	455
1002		C25H34FN3O2	427,57	428
1003		C24H25FN4O	404,20	405

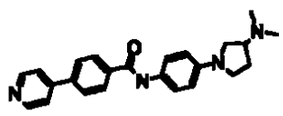
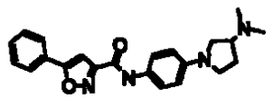
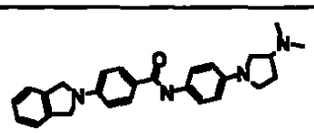
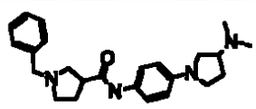
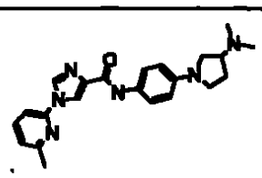
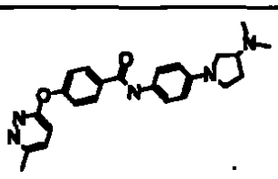
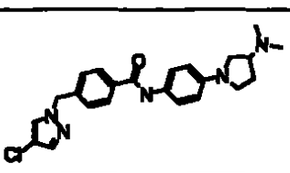
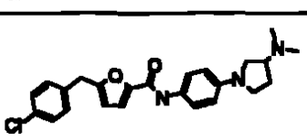
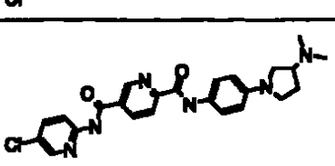
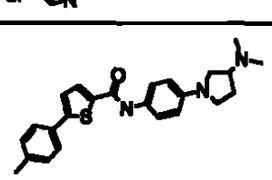
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	$M+H^+$
1004		C25H30N4O2	418,24	419
1005		C26H31FN4O2	450,24	451
1006		C25H34N4O2	422,27	423
1007		C24H30N4O2	406,24	407
1008		C27H30N4O2	442,24	443
1009		C27H29FN4O2	460,23	461
1010		C26H34N4O2	434,27	435
1011		C26H26ClFN4O2	480,17	481
1012		C26H27FN4O2	446,21	447
1013		C25H27N5O2	429,22	430

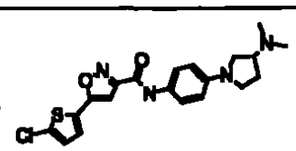
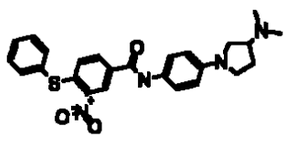
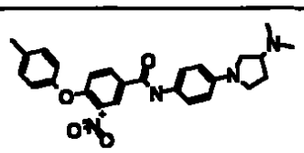
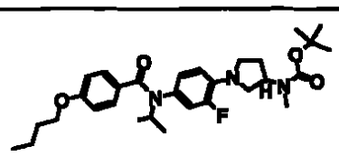
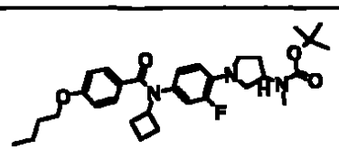
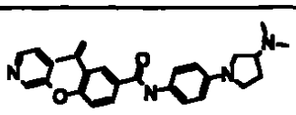
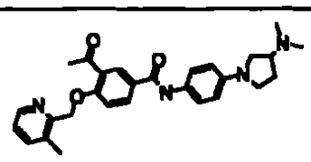
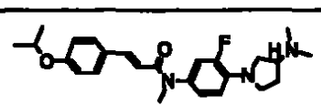
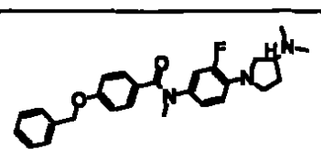
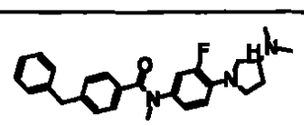
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1014		C27H36N4O2	448,28	449
1015		C25H29N5O3	447,23	448
1016		C29H32N4O2	468,25	469
1017		C26H27FN4O2	446,21	447
1018		C23H30N4O3	410,23	411
1019		C23H30N4O3	410,23	411
1020		C24H30N4O2	406,24	407
1021		C24H26N6O2	432,23	433
1022		C25H27N5O2	429,22	430
1023		C25H34N4O2	422,27	423

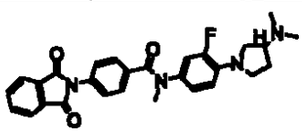
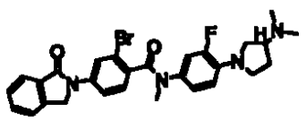
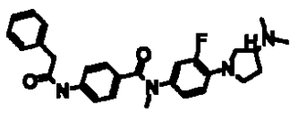
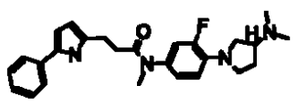
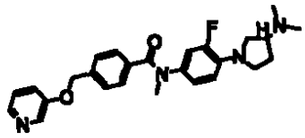
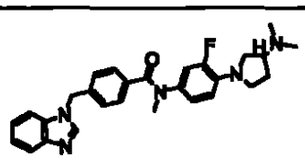
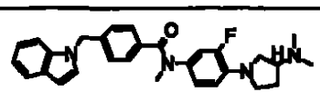
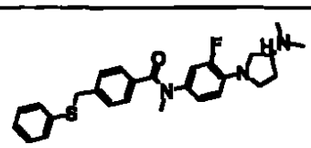
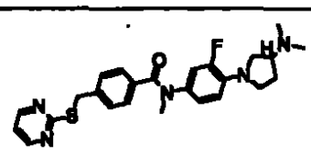
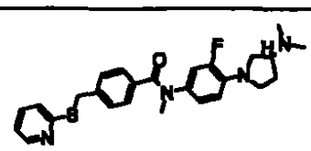
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1024		C25H28N4O2S	448,19	449
1025		C25H29N5O2	431,23	432
1026		C26H26F2N4O2	464,20	465
1027		C24H27N5O2	417,22	418
1028		C29H38N4O2	474,30	475
1029		C27H36N4O3	464,28	465
1030		C24H27N5O2	417,22	418
1031		C27H36N4O2	448,28	449
1032		C27H36N4O2	448,28	449
1033		C27H36N4O2	450,30	451

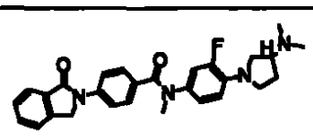
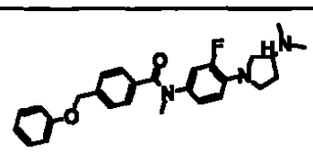
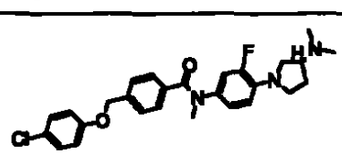
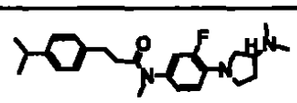
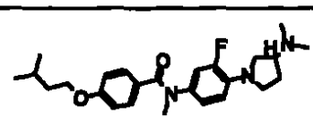
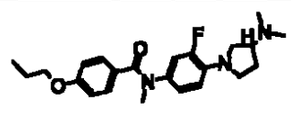
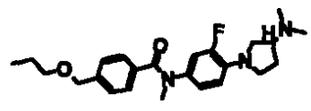
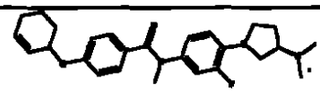
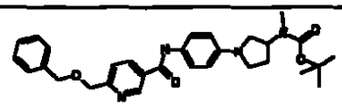
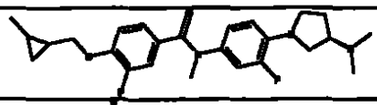
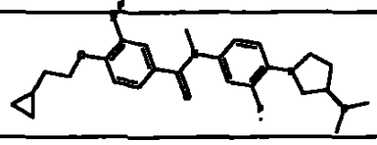
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1034		C29H32N4O2	468,25	469
1035		C27H34N4O2	446,27	447
1036		C26H27ClN4O2	462,18	463
1037		C22H24N6O2S	436,17	437
1038		C23H25N5O3	419,20	420
1039		C25H32N4O2	420,25	421
1040		C26H27ClN4O2	462,18	463
1041		C27H30N4O2	442,24	443
1042		C24H30N4O3	422,23	423
1043		C27H30N4O2	442,24	443
1044		C30H38N4O2	486,30	487

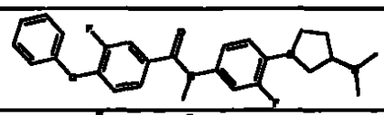
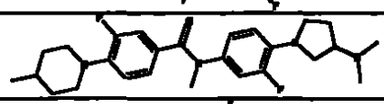
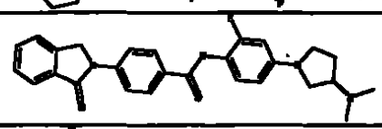
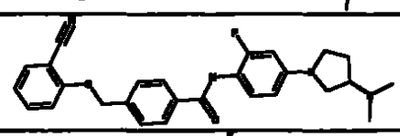
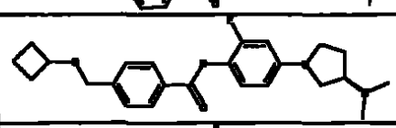
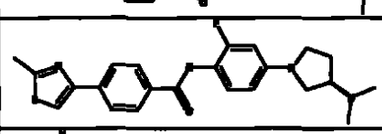
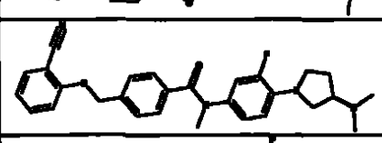
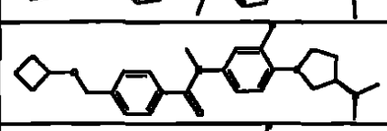
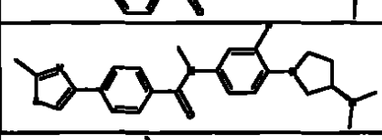
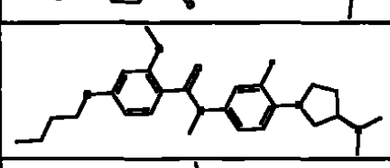
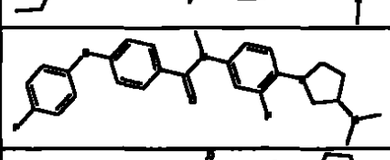
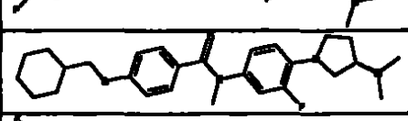
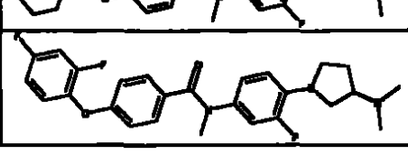
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1045		C29H34N4O3	486,26	487
1046		C27H28F2N4O3	494,21	495
1047		C25H32N4O3	436,25	437
1048		C27H36N4O2	448,28	449
1049		C23H27F3N4O2	448,21	449
1050		C26H32N4O2	432,25	433
1051		C26H36N4O2	436,28	437
1052		C22H28FN3O2	385,22	386
1053		C27H30N4O2	442,24	443
1054		C21H24N6O	376,20	377
1055		C25H27N5OS	445,19	446

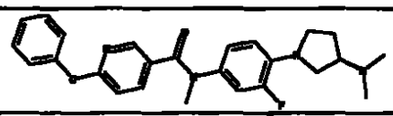
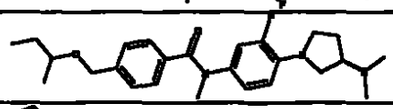
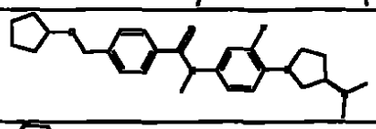
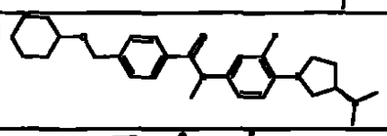
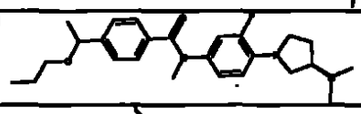
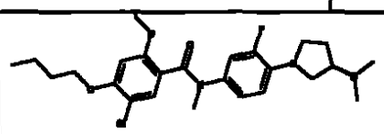
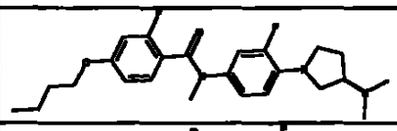
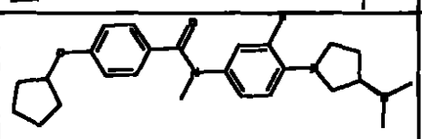
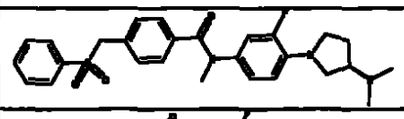
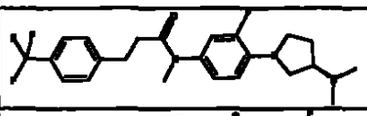
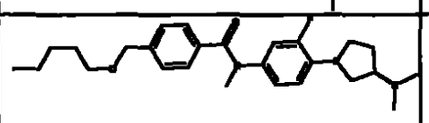
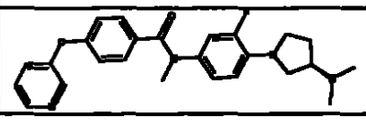
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1056		C24H26N4O	386,21	387
1057		C22H24N4O2	376,19	377
1058		C27H30N4O	426,24	427
1059		C24H32N4O	392,26	393
1060		C22H26N6O	390,22	391
1061		C24H27N5O2	417,22	418
1062		C23H26ClN5O	423,18	424
1063		C24H26ClN3O2	423,17	424
1064		C24H25ClN6O2	464,17	465
1065		C24H27N3OS	405,19	406

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1066		C20H21ClN4O2S	416,11	417
1067		C25H26N4O3S	462,17	463
1068		C26H28N4O4	460,21	461
1069		C30H42FN3O4	527,32	528
1070		C31H42FN3O4	539,32	540
1071		C27H30N4O2	442,24	443
1072		C28H32N4O3	472,25	473
1073		C25H32FN3O2	425,25	426
1074		C27H30FN3O2	447,23	448
1075		C27H30FN3O	431,24	432

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1076		C28H27FN4O3	486,21	487
1077		C28H28BrFN4O2	550,14	551
1078		C28H31FN4O2	474,24	475
1079		C26H31FN4O	434,25	435
1080		C26H29FN4O2	448,23	449
1081		C28H30FN5O	471,24	472
1082		C29H31FN4O	470,25	471
1083		C27H30FN3OS	463,21	464
1084		C25H28FN5OS	465,20	466
1085		C26H29FN4OS	464,20	465

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1086		C28H29FN4O2	472,23	473
1087		C27H30FN3O2	447,23	448
1088		C27H29ClFN3O2	481,19	482
1089		C25H34FN3O	411,27	412
1090		C25H34FN3O2	427,26	428
1091		C23H30FN3O2	399,23	400
1092		C24H32FN3O2	413,25	414
1093		C26H32FN3O2	437,25	438
1094		C30H36N4O4	516,27	517
1095		C25H31F2N3O2	443,24	444
1096		C25H31F2N3O2	443,24	444

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1097		C26H27F2N3O2	451,21	452
1098		C26H34F2N4O	456,27	457
1099		C27H27FN4O2	458,21	459
1100		C27H27FN4O2	458,21	459
1101		C24H30FN3O2	411,23	412
1102		C23H25FN4OS	424,17	425
1103		C28H29FN4O2	472,23	473
1104		C25H32FN3O2	425,25	426
1105		C24H27FN4OS	438,19	439
1106		C25H34FN3O3	443,26	444
1107		C26H27F2N3O2	451,21	452
1108		C27H36FN3O2	453,28	454
1109		C26H26F3N3O2	469,20	470

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1110		C25H27FN4O2	434,21	435
1111		C25H34FN3O2	427,26	428
1112		C26H34FN3O2	439,26	440
1113		C27H36FN3O2	453,28	454
1114		C25H34FN3O2	427,26	428
1115		C25H33ClFN3O3	477,22	478
1116		C24H31F2N3O2	431,24	432
1117		C25H32FN3O2	425,25	426
1118		C27H30FN3O3S	495,62	496
1119		C23H27F4N3O	437,21	438
1120		C26H36FN3O2	441,28	442
1121		C25H27FN4O2	434,21	435

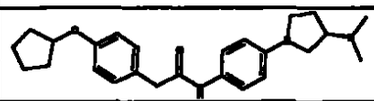
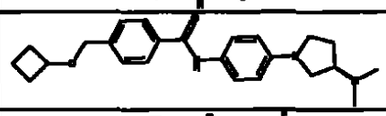
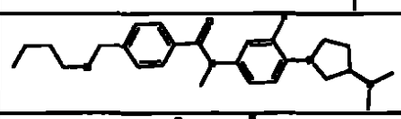
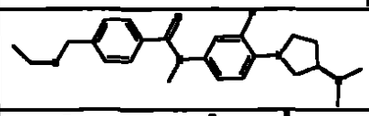
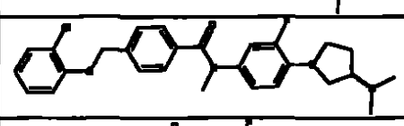
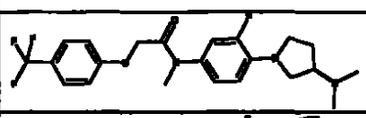
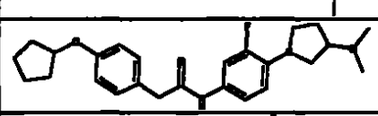
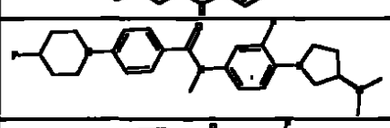
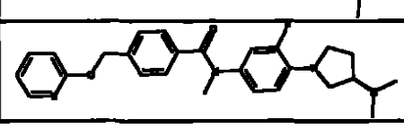
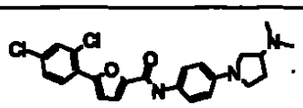
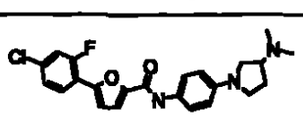
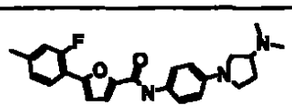
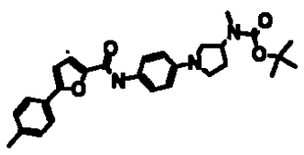
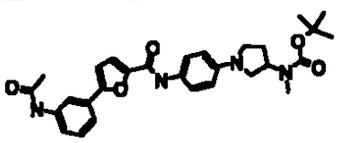
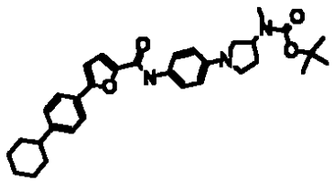
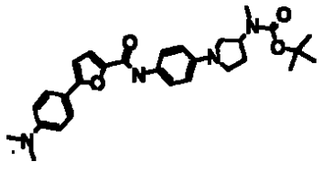
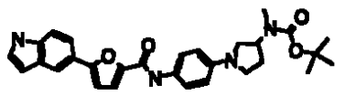
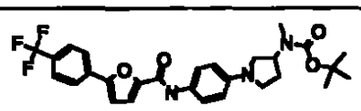
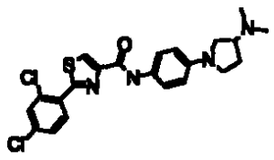
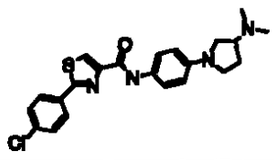
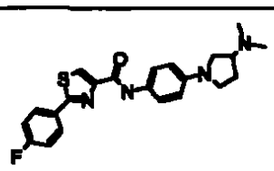
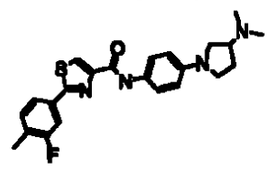
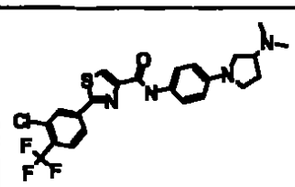
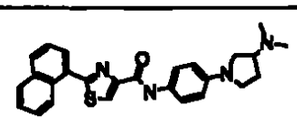
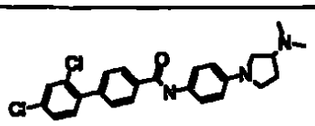
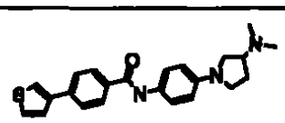
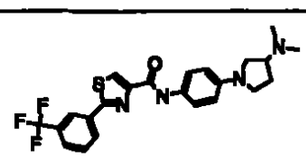
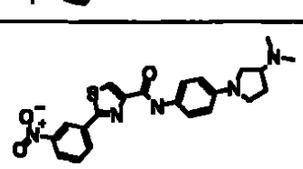
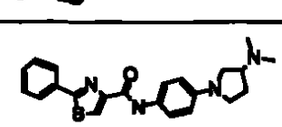
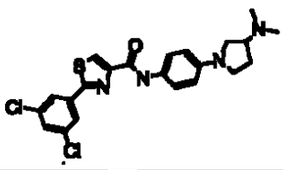
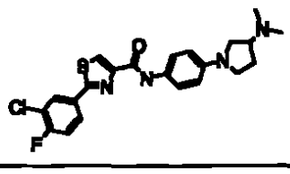
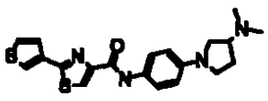
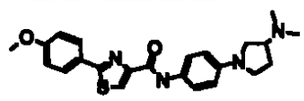
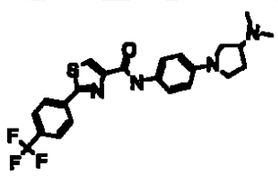
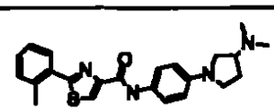
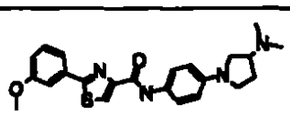
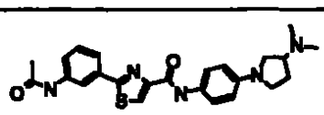
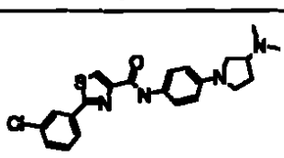
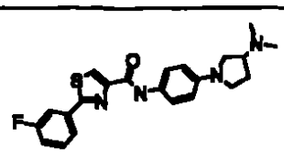
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1122		C25H33N3O2	407,26	408
1123		C24H31N3O2	393,24	394
1124		C25H34FN3O2	427,26	428
1125		C23H30FN3O2	399,23	400
1126		C27H29ClFN3O2	481,19	482
1127		C22H25F4N3OS	455,17	456
1128		C25H32FN3O2	425,25	426
1129		C25H32F2N4O	442,25	443
1130		C26H29FN4O2	448,23	449

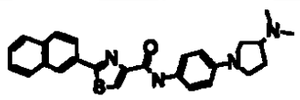
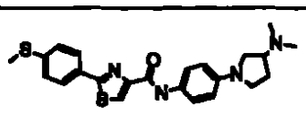
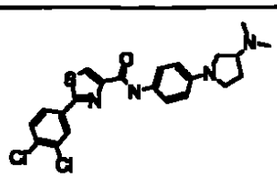
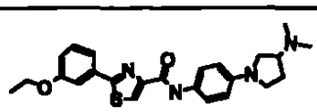
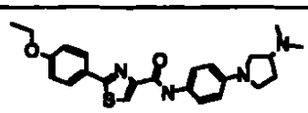
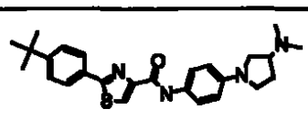
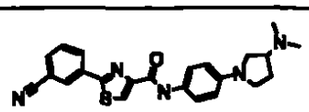
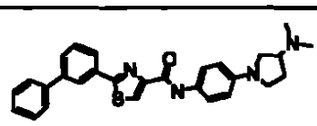
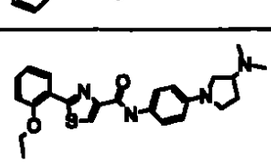
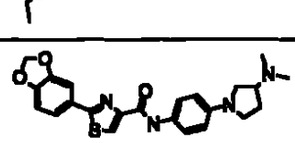
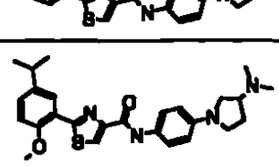
Tabelle 8

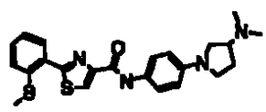
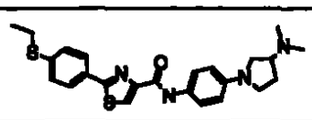
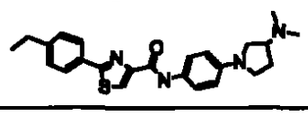
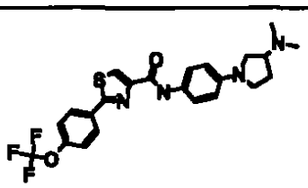
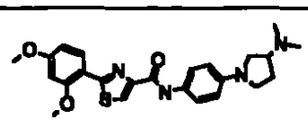
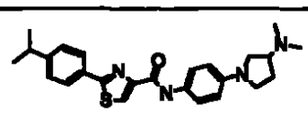
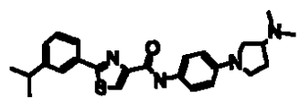
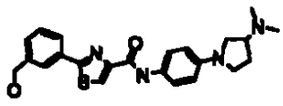
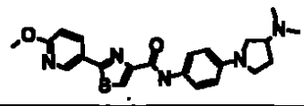
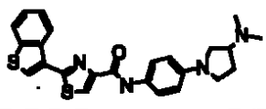
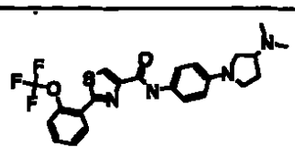
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1131		C23H23Cl2N3O2	443,12	444
1132		C23H23ClFN3O2	427,15	428

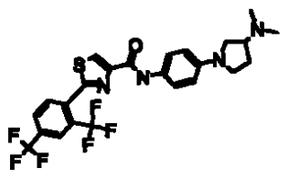
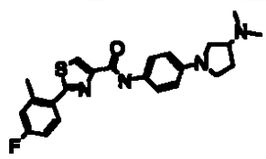
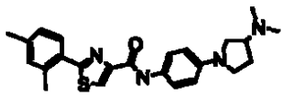
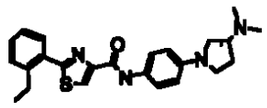
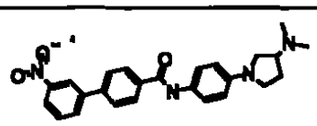
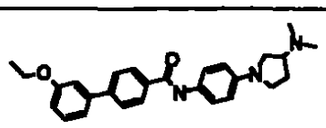
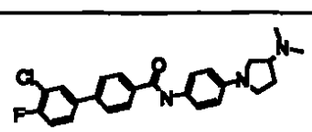
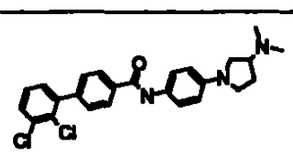
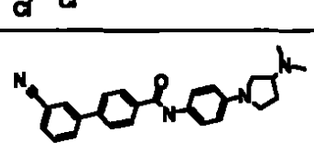
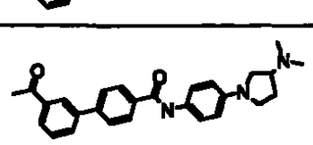
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1133		C24H26FN3O2	407,20	408
1134		C28H33N3O4	475,25	476
1135		C29H34N4O5	518,25	519
1136		C33H41N3O4	543,31	544
1137		C29H36N4O4	504,27	505
1138		C29H32N4O4	500,24	501
1139		C28H30F3N3O4	529,22	530
1140		C22H22Cl2N4OS	460,09	461
1141		C22H23ClN4OS	426,13	427

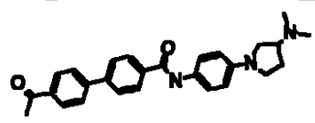
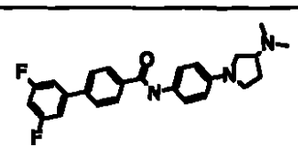
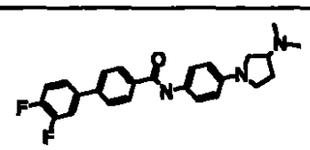
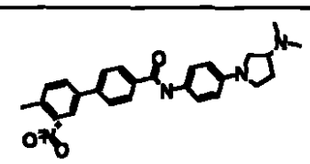
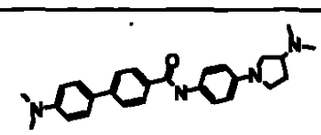
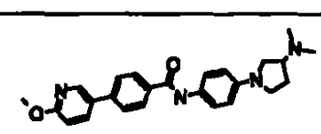
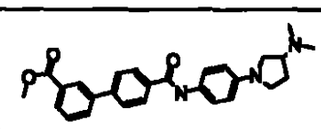
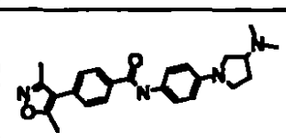
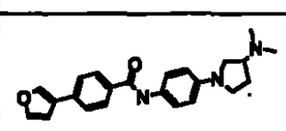
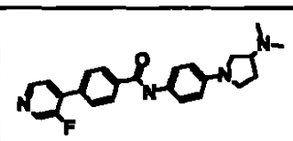
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1142		C22H23FN4OS	410,16	411
1143		C23H25FN4OS	424,17	425
1144		C23H22ClF3N4OS	494,12	495
1145		C26H26N4OS	442,18	443
1146		C25H25Cl2N3O	453,14	454
1147		C23H25N3OS	391,17	392
1148		C23H23F3N4OS	460,15	461
1149		C22H23N5O3S	437,15	438
1150		C22H24N4OS	392,17	393

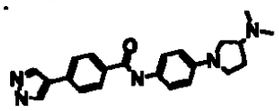
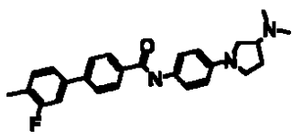
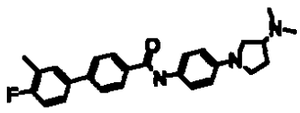
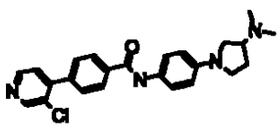
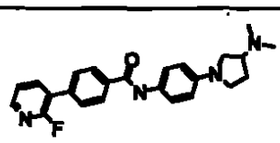
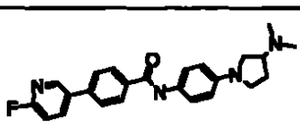
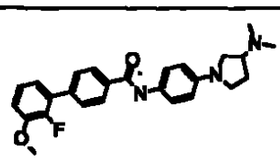
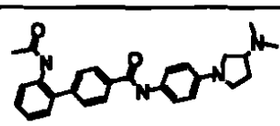
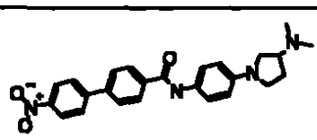
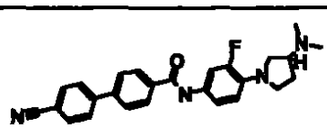
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1151		C22H22Cl2N4OS	460,09	461
1152		C22H22ClFN4OS	444,12	445
1153		C20H22N4OS2	398,12	399
1154		C23H26N4O2S	422,18	423
1155		C23H23F3N4OS	460,15	461
1156		C23H26N4OS	406,18	407
1157		C23H26N4O2S	422,18	423
1158		C24H27N5O2S	449,19	450
1159		C22H23ClN4OS	426,13	427
1160		C22H23FN4OS	410,16	411

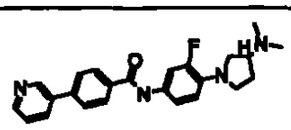
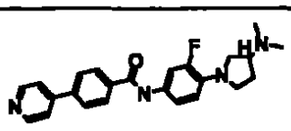
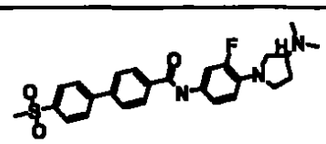
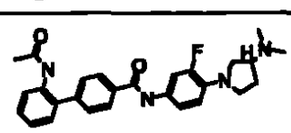
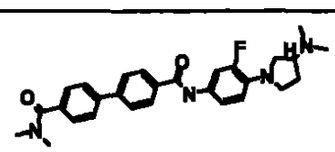
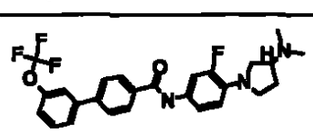
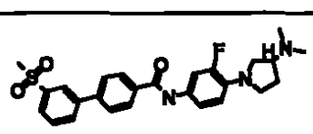
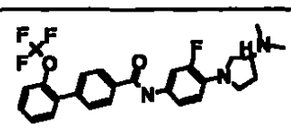
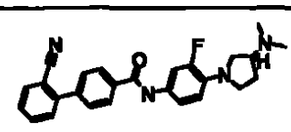
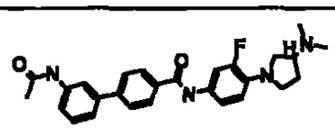
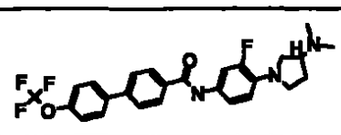
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1161		C26H26N4OS	442,18	443
1162		C23H26N4OS2	438,15	439
1163		C22H22Cl2N4OS	460,09	461
1164		C24H28N4O2S	436,19	437
1165		C24H28N4O2S	436,19	437
1166		C26H32N4OS	448,23	449
1167		C23H23N5OS	417,16	418
1168		C28H28N4OS	468,20	469
1169		C24H28N4O2S	436,19	437
1170		C23H24N4O3S	436,16	437
1171		C26H32N4O2S	464,23	465

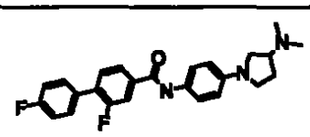
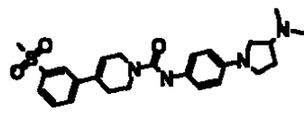
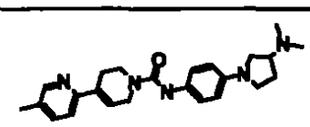
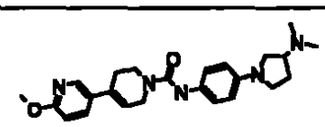
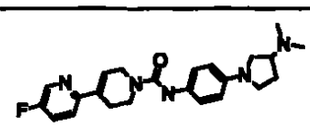
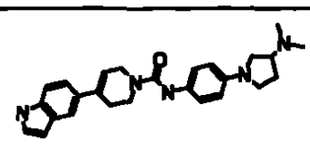
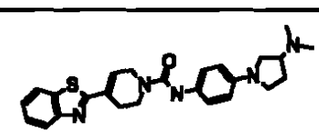
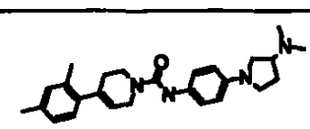
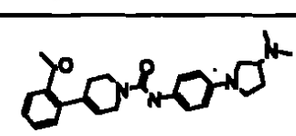
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1172		C23H26N4OS2	438,15	439
1173		C24H28N4OS2	452,17	453
1174		C24H28N4OS	420,20	421
1175		C23H23F3N4O2S	476,15	477
1176		C24H28N4O3S	452,19	453
1177		C25H30N4OS	434,21	435
1178		C25H30N4OS	434,21	435
1179		C23H26N4O2S	422,18	423
1180		C22H25N5O2S	423,17	424
1181		C24H24N4OS2	448,14	449
1182		C23H23F3N4O2S	476,15	477

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1183		C24H22F6N4OS	528,14	529
1184		C23H25FN4OS	424,17	425
1185		C24H28N4OS	420,20	421
1186		C24H28N4OS	420,20	421
1187		C25H26N4O3	430,20	431
1188		C27H31N3O2	429,24	430
1189		C25H25ClFN3O	437,17	438
1190		C25H25Cl2N3O	453,14	454
1191		C26H26N4O	410,21	411
1192		C27H29N3O2	427,23	428

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1193		C27H29N3O2	427,23	428
1194		C25H25F2N3O	421,20	422
1195		C25H25F2N3O	421,20	422
1196		C26H28N4O3	444,22	445
1197		C27H32N4O	428,26	429
1198		C25H28N4O2	416,22	417
1199		C27H29N3O3	443,22	444
1200		C24H28N4O2	404,22	405
1201		C23H25N3O2	375,20	376
1202		C24H25FN4O	404,20	405

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1203		C22H25N5O	375,21	376
1204		C26H28FN3O	417,22	418
1205		C26H28FN3O	417,22	418
1206		C24H25ClN4O	420,17	421
1207		C24H25FN4O	404,20	405
1208		C24H25FN4O	404,20	405
1209		C26H28FN3O2	433,22	434
1210		C27H30N4O2	442,24	443
1211		C25H26N4O3	430,20	431
1212		C26H25FN4O	428,20	429

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1213		C24H25FN4O	404,20	405
1214		C24H25FN4O	404,20	405
1215		C26H28FN3O3S	481,18	482
1216		C27H29FN4O2	460,23	461
1217		C28H31FN4O2	474,24	475
1218		C26H25F4N3O2	487,19	488
1219		C26H28FN3O3S	481,18	482
1220		C26H25F4N3O2	487,19	488
1221		C26H25FN4O	428,20	429
1222		C27H29FN4O2	460,23	461
1223		C26H25F4N3O2	487,19	488

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1224		C25H25F2N3O	421,20	422
1225		C25H32N4O3S	468,22	469
1226		C24H31N5O	405,25	406
1227		C24H31N5O2	421,25	422
1228		C23H28FN5O	409,23	410
1229		C26H31N5O	429,25	430
1230		C25H29N5OS	447,21	448
1231		C26H34N4O	418,27	419
1232		C26H32N4O2	432,25	433

5 Tabelle 9

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+

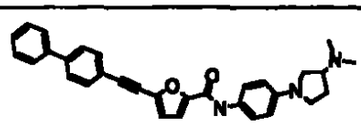
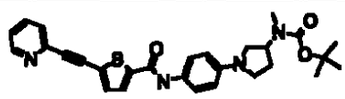
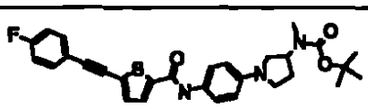
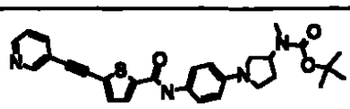
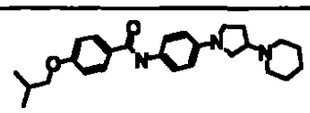
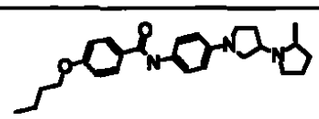
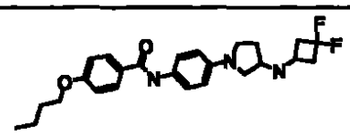
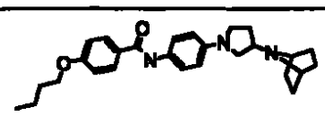
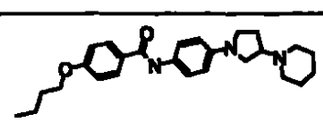
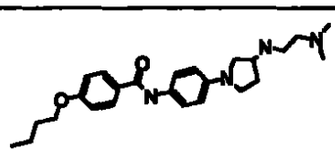
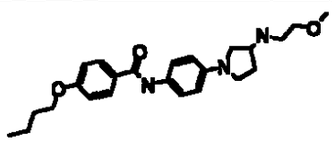
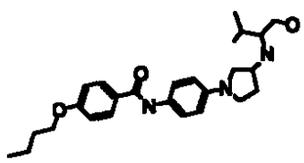
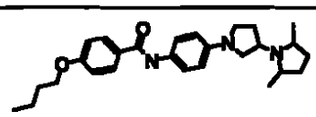
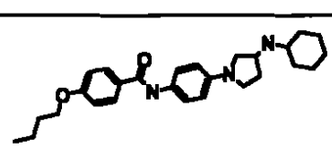
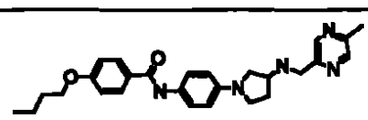
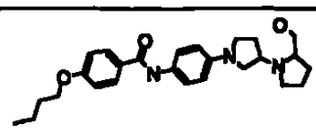
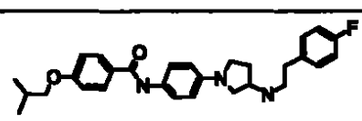
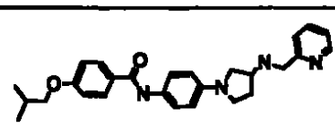
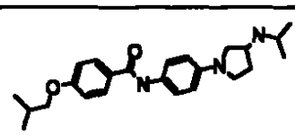
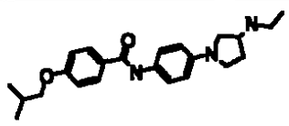
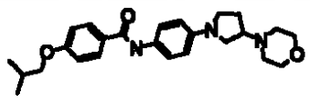
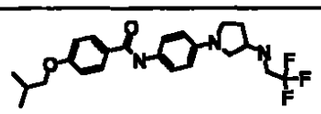
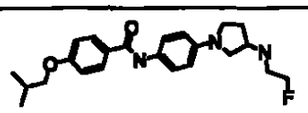
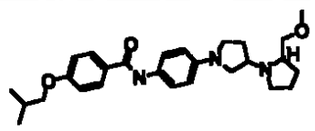
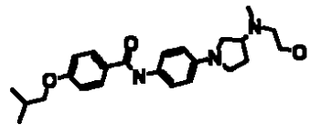
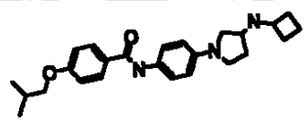
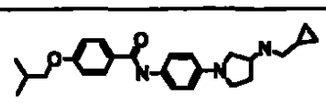
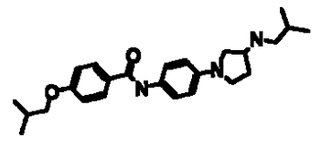
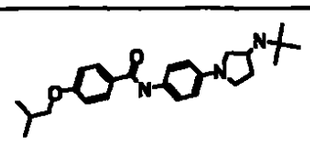
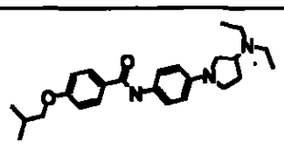
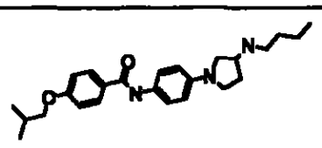
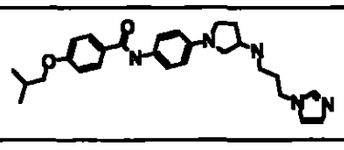
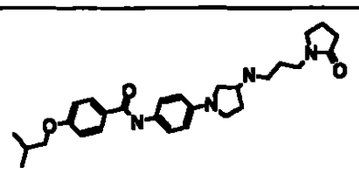
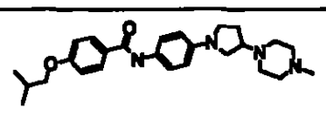
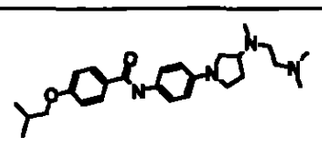
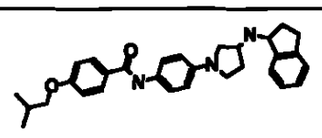
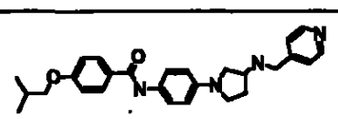
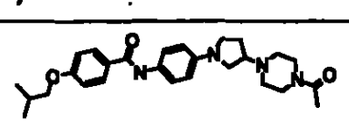
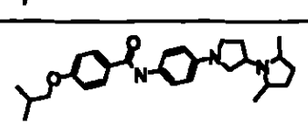
1233		C31H29N3O2	475,23	476
1234		C30H35N3O2	469,27	470
1235		C28H30N4O3S	502,20	503
1236		C29H30FN3O3S	519,20	520
1237		C28H30N4O3S	502,20	503

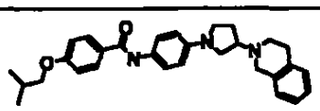
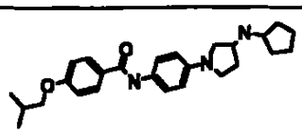
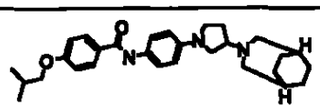
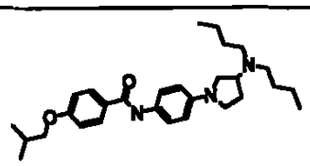
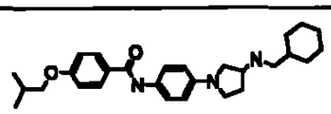
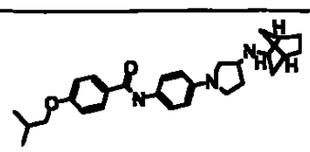
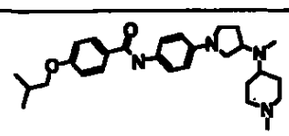
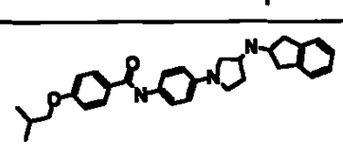
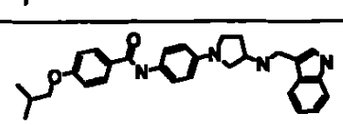
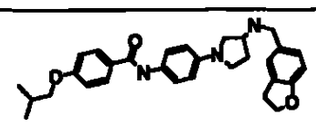
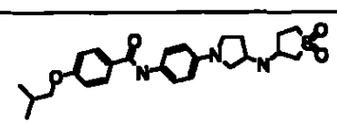
Tabelle 10

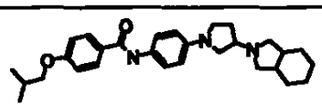
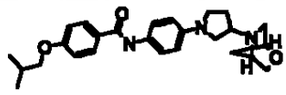
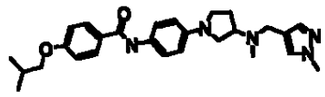
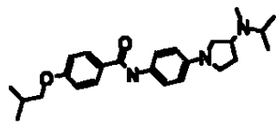
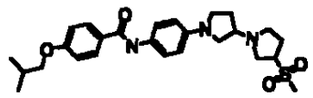
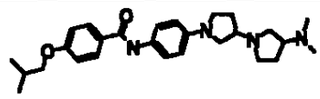
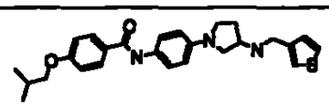
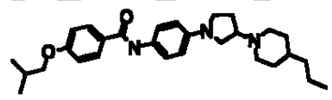
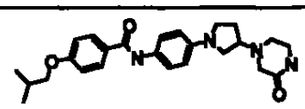
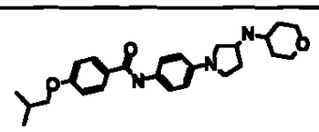
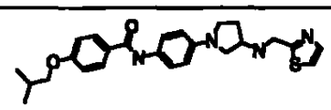
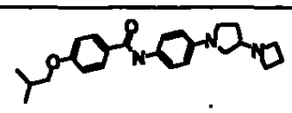
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H$^+$
1238		C26H35N3O2	421,27	422
1239		C26H35N3O2	421,27	422
1240		C25H31F2N3O2	443,24	444
1241		C27H35N3O2	433,27	434
1242		C26H35N3O2	421,27	422

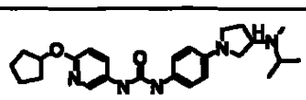
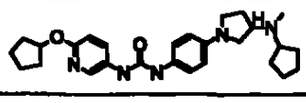
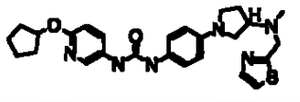
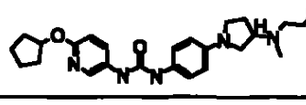
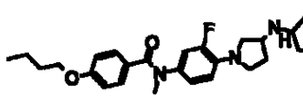
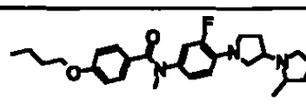
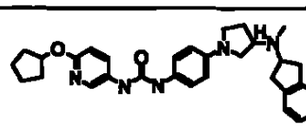
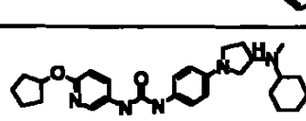
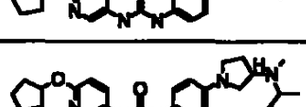
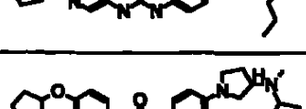
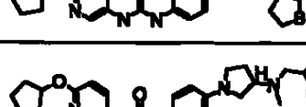
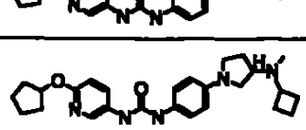
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1243		C25H36N4O2	424,28	425
1244		C24H33N3O3	411,25	412
1245		C26H37N3O3	439,28	440
1246		C27H37N3O2	435,29	436
1247		C27H37N3O2	435,29	436
1248		C27H33N5O2	459,26	460
1249		C26H35N3O3	437,27	438
1250		C29H34FN3O2	475,26	476
1251		C27H32N4O2	444,25	445
1252		C24H33N3O2	395,26	396

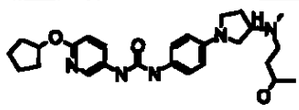
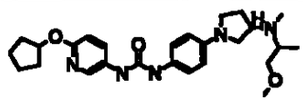
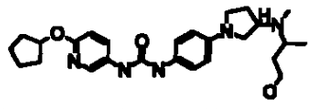
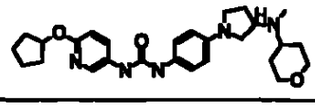
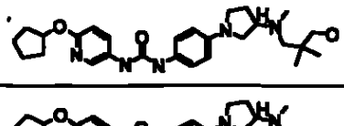
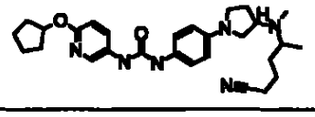
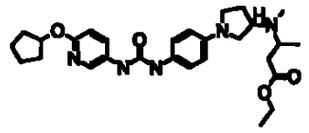
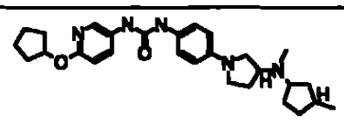
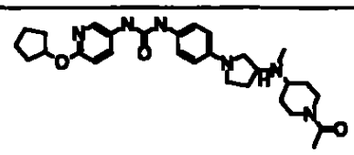
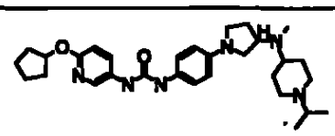
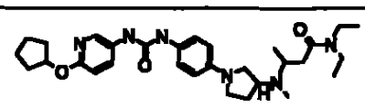
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1253		C23H31N3O2	381,24	382
1254		C25H33N3O3	423,25	424
1255		C23H28F3N3O2	435,21	436
1256		C23H30FN3O2	399,23	400
1257		C27H37N3O3	451,28	452
1258		C24H33N3O3	411,25	412
1259		C25H33N3O2	407,26	408
1260		C25H33N3O2	407,26	408
1261		C25H35N3O2	409,27	410
1262		C25H35N3O2	409,27	410

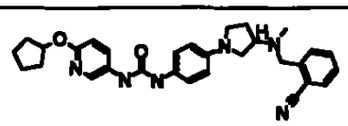
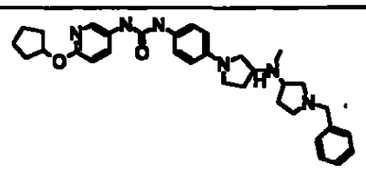
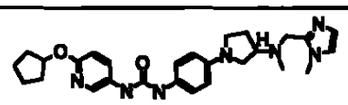
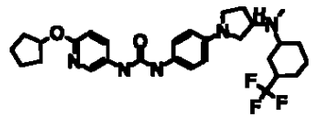
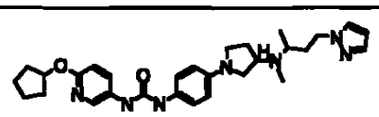
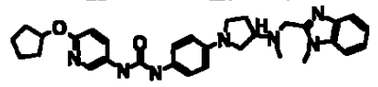
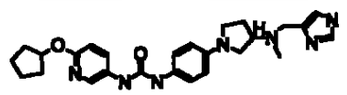
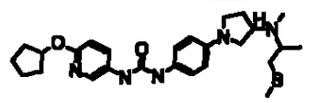
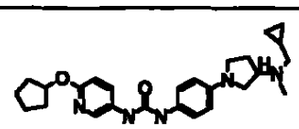
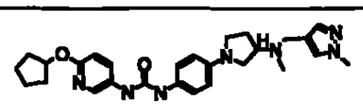
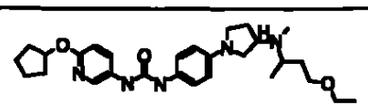
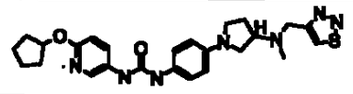
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1263		C25H35N3O2	409,27	410
1264		C25H35N3O2	409,27	410
1265		C27H35N5O2	461,28	462
1266		C28H38N4O3	478,29	479
1267		C26H36N4O2	436,28	437
1268		C26H38N4O2	438,30	439
1269		C30H35N3O2	469,27	470
1270		C27H32N4O2	444,25	445
1271		C27H36N4O3	464,28	465
1272		C27H37N3O2	435,29	436

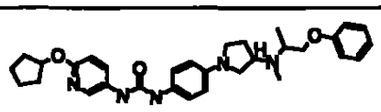
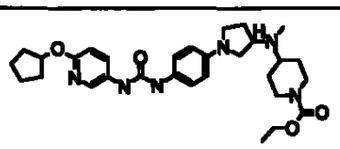
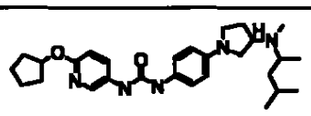
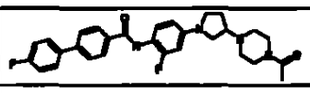
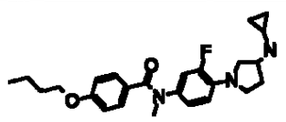
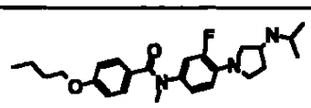
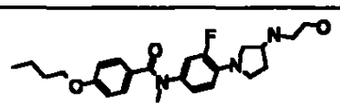
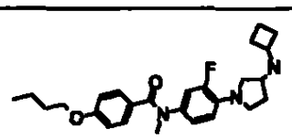
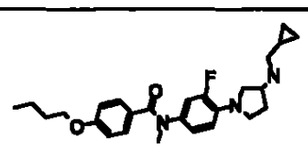
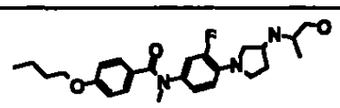
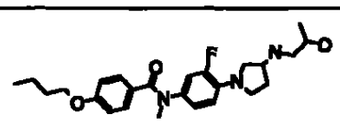
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1273		C30H35N3O2	469,27	470
1274		C26H35N3O2	421,27	422
1275		C29H39N3O2	461,30	462
1276		C29H43N3O2	465,34	466
1277		C28H39N3O2	449,30	450
1278		C28H37N3O2	447,29	448
1279		C28H40N4O2	464,32	465
1280		C30H35N3O2	469,27	470
1281		C30H34N4O2	482,27	483
1282		C30H35N3O3	485,27	486
1283		C25H33N3O4S	471,22	472

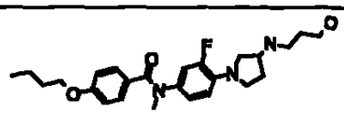
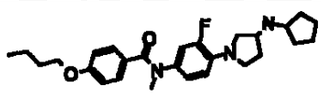
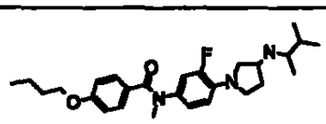
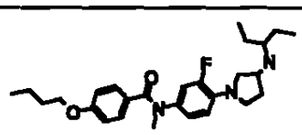
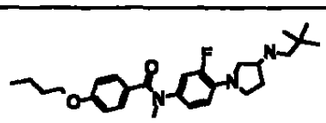
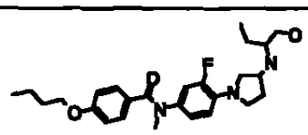
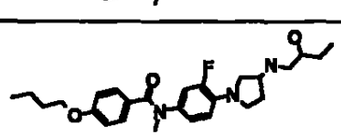
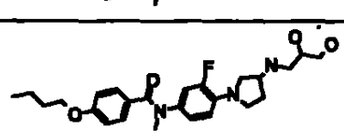
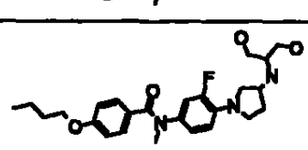
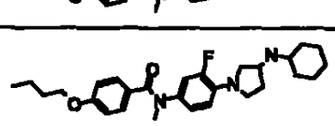
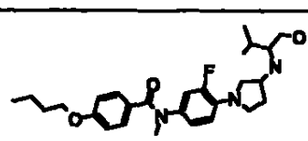
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1284		C29H39N3O2	461,30	462
1285		C26H33N3O3	435,25	436
1286		C27H35N5O2	461,28	462
1287		C25H35N3O2	409,27	410
1288		C26H35N3O4S	485,23	486
1289		C27H38N4O2	450,30	451
1290		C26H31N3O2S	449,21	450
1291		C29H41N3O2	463,32	464
1292		C25H32N4O3	436,25	437
1293		C26H35N3O3	437,27	438
1294		C25H30N4O2S	450,21	451
1295		C24H31N3O2	393,24	394

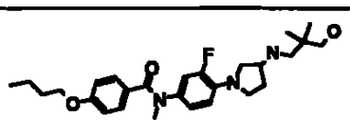
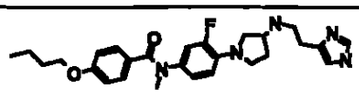
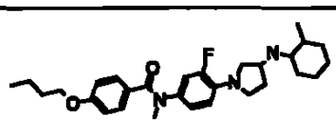
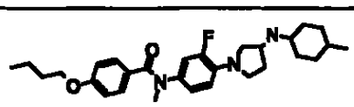
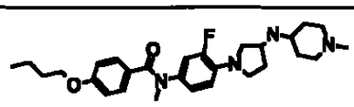
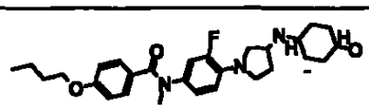
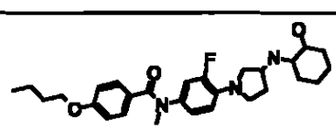
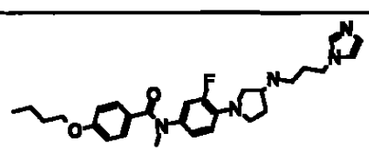
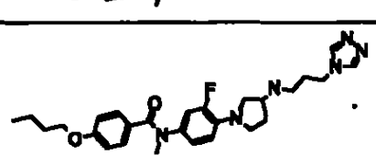
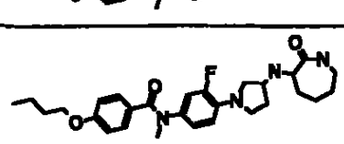
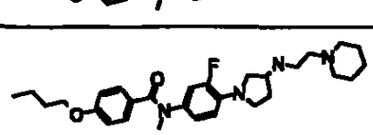
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1296		C25H35N5O2	437,28	438
1297		C27H37N5O2	463,30	464
1298		C26H32N6O2S	492,23	493
1299		C24H33N5O3	439,26	440
1300		C28H40FN3O3	485,30	486
1301		C27H36FN3O2	453,28	454
1302		C31H37N5O2	511,30	512
1303		C28H39N5O2	477,31	478
1304		C27H39N5O2	465,31	466
1305		C27H39N5O2	465,31	466
1306		C26H35N5O2S	481,25	482
1307		C26H33N7O2	475,27	476
1308		C26H35N5O2	449,28	450

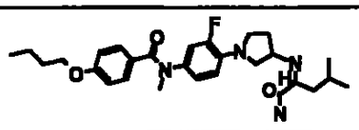
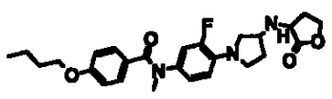
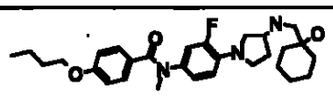
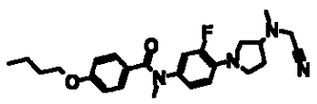
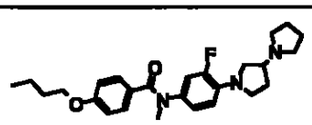
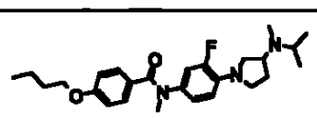
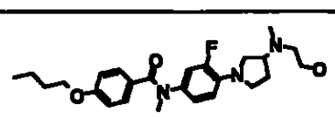
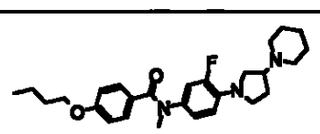
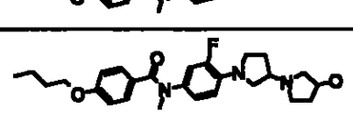
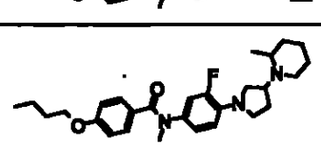
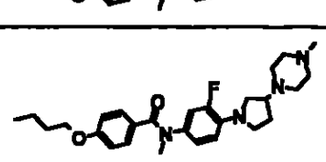
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1309		C26H37N5O3	467,29	468
1310		C26H37N5O3	467,29	468
1311		C26H37N5O3	467,29	468
1312		C27H37N5O3	479,29	480
1313		C27H39N5O3	481,30	482
1314		C28H38N6O2	490,31	491
1315		C28H39N5O4	509,30	510
1316		C28H39N5O2	477,31	478
1317		C29H40N6O3	520,32	521
1318		C30H44N6O2	520,35	521
1319		C30H44N6O3	536,35	537

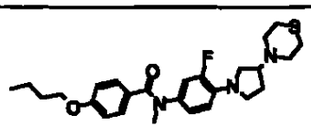
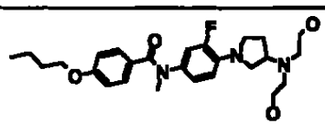
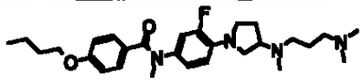
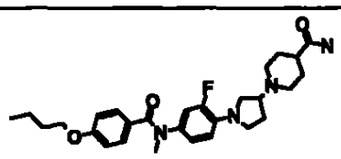
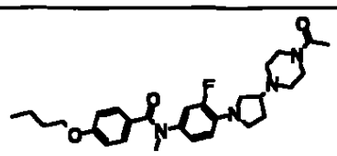
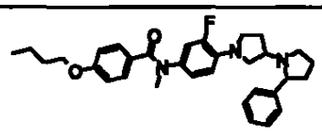
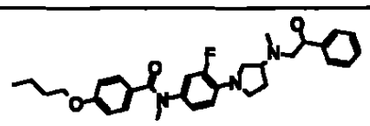
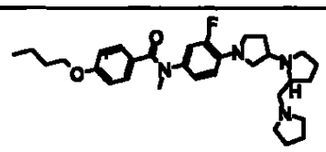
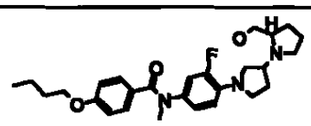
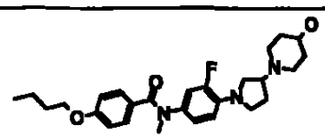
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1320		C30H34N6O2	510,27	511
1321		C33H42N6O2	554,34	555
1322		C27H35N7O2	489,29	490
1323		C29H38F3N5O2	545,30	548
1324		C29H39N7O2	517,32	518
1325		C31H37N7O2	539,30	540
1326		C28H33N7O2	475,27	476
1327		C28H37N5O2S	483,27	484
1328		C28H35N5O2	449,28	450
1329		C27H35N7O2	489,29	490
1330		C28H41N5O3	495,32	496
1331		C25H31N7O2S	493,23	494

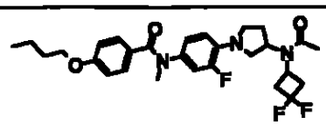
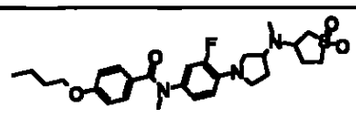
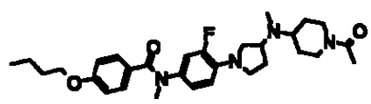
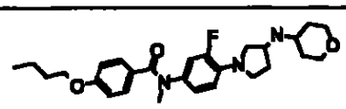
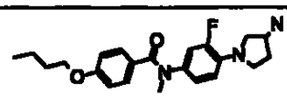
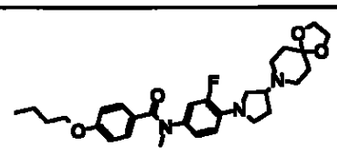
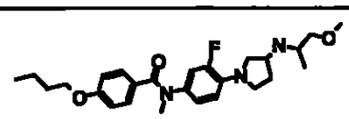
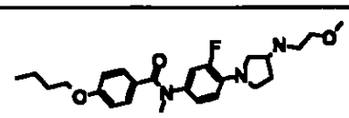
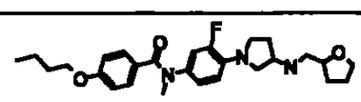
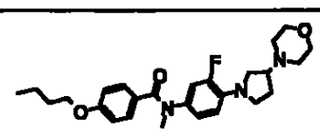
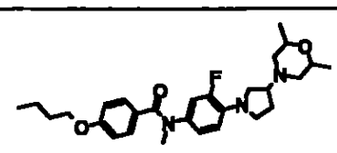
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1332		C31H39N5O3	529,30	530
1333		C30H42N6O4	550,33	551
1334		C28H41N5O2	479,33	480
1335		C29H30F2N4O2	504,58	505
1336		C25H32FN3O2	425,25	426
1337		C25H34FN3O2	427,26	428
1338		C24H32FN3O3	429,24	430
1339		C26H34FN3O2	439,26	440
1340		C26H34FN3O2	439,26	440
1341		C25H34FN3O3	443,26	444
1342		C25H34FN3O3	443,26	444

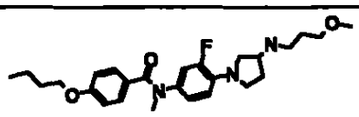
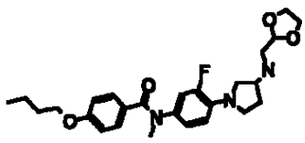
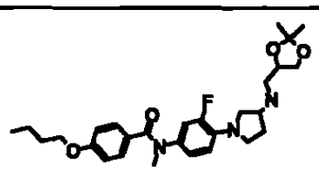
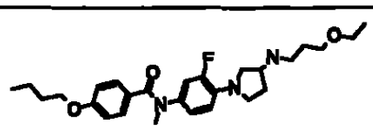
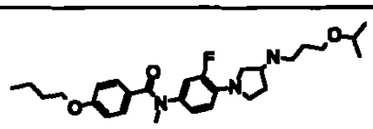
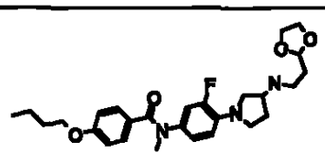
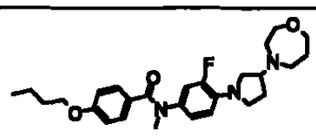
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1343		C25H34FN3O3	443,28	444
1344		C27H36FN3O2	453,28	454
1345		C27H38FN3O2	455,30	456
1346		C27H38FN3O2	455,30	456
1347		C27H38FN3O2	455,30	456
1348		C26H36FN3O3	457,27	458
1349		C26H36FN3O3	457,27	458
1350		C25H34FN3O4	459,25	460
1351		C25H34FN3O4	459,25	460
1352		C28H38FN3O2	467,30	468
1353		C27H38FN3O3	471,29	472

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	$M+H^+$
1354		C27H38FN3O3	471,29	472
1355		C27H34FN5O2	479,27	480
1356		C29H40FN3O2	481,31	482
1357		C29H40FN3O2	481,31	482
1358		C28H39FN4O2	482,31	483
1359		C28H38FN3O3	483,29	484
1360		C28H38FN3O3	483,29	484
1361		C28H36FN5O2	493,29	494
1362		C27H35FN6O2	494,28	495
1363		C28H37FN4O3	496,29	497
1364		C29H41FN4O2	496,32	497

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1365		C28H39FN4O3	498,30	499
1366		C26H32FN3O4	469,24	470
1367		C29H40FN3O3	497,30	498
1368		C25H31FN4O2	438,24	439
1369		C26H34FN3O2	439,26	440
1370		C26H36FN3O2	441,28	442
1371		C25H34FN3O3	443,26	444
1372		C27H36FN3O2	453,28	454
1373		C26H34FN3O3	455,26	456
1374		C28H38FN3O2	467,30	468
1375		C27H37FN4O2	468,29	469

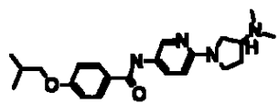
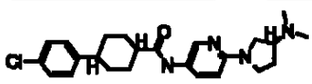
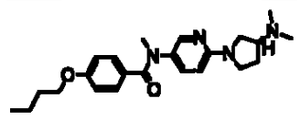
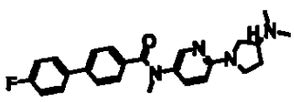
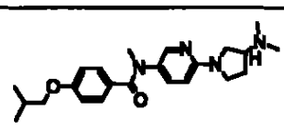
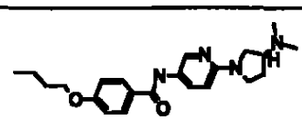
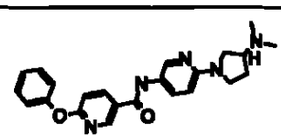
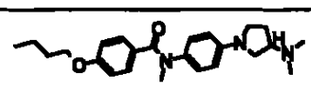
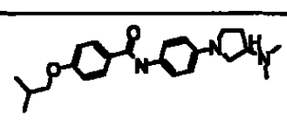
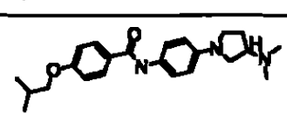
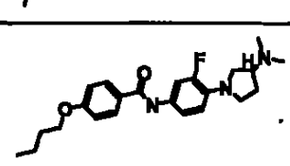
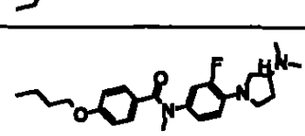
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1376		C26H34FN3O2S	471,24	472
1377		C26H36FN3O4	473,27	474
1378		C28H41FN4O2	484,32	485
1379		C28H37FN4O3	496,29	497
1380		C28H37FN4O3	496,29	497
1381		C32H38FN3O2	515,29	516
1382		C31H38FN3O3	519,29	520
1383		C31H43FN4O2	522,34	523
1384		C27H36FN3O3	469,27	470
1385		C27H36FN3O3	469,27	470

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1386		C28H34F3N3O3	517,26	518
1387		C27H36FN3O4S	517,24	518
1388		C30H41FN4O3	524,32	525
1389		C27H36FN3O3	469,27	470
1390		C22H28FN3O2	385,22	386
1391		C29H38FN3O4	511,29	512
1392		C26H36FN3O3	457,27	458
1393		C25H34FN3O3	443,26	444
1394		C27H36FN3O3	469,27	470
1395		C26H34FN3O3	455,26	456
1396		C28H38FN3O3	483,29	484

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1397		C26H36FN3O3	457,27	458
1398		C26H34FN3O4	471,25	472
1399		C28H38FN3O4	499,29	500
1400		C27H38FN3O3	471,29	472
1401		C28H40FN3O3	485,30	486
1402		C27H36FN3O4	485,27	486
1403		C27H36FN3O3	469,27	470

5 Tabelle 11

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+

1404		C22H30N4O2	382,24	383
1405		C24H31ClN4O	426,22	427
1406		C23H32N4O2	396,25	397
1407		C25H27FN4O	418,22	419
1408		C23H32N4O2	396,25	397
1409		C22H30N4O2	382,24	383
1410		C23H25N5O2	403,20	404
1411		C24H33N3O2	395,26	396
1412		C23H31N3O2 (S)-Konfiguration	381,24	382
1413		C23H31N3O2	381,24	382
1414		C23H30FN3O2	399,23	400
1415		C24H32FN3O2	413,25	414

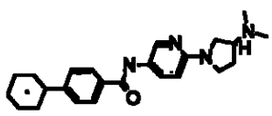
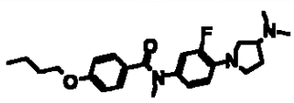
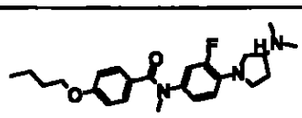
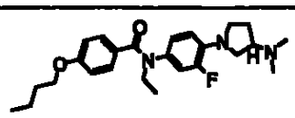
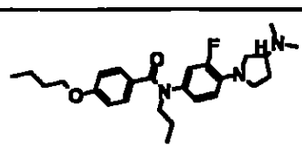
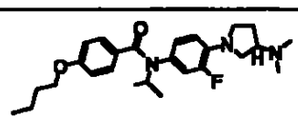
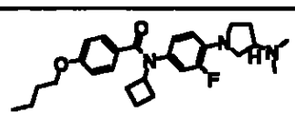
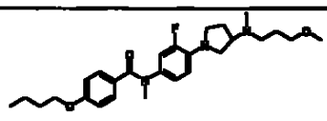
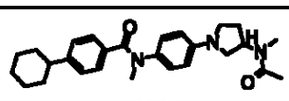
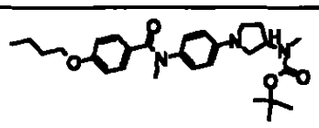
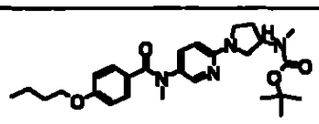
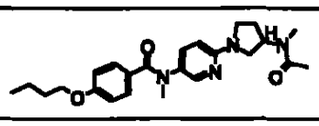
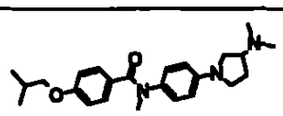
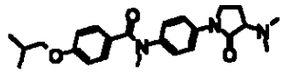
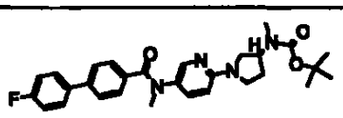
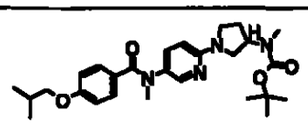
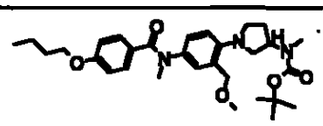
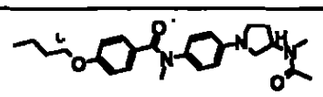
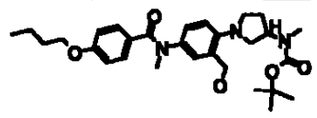
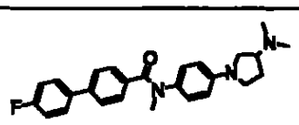
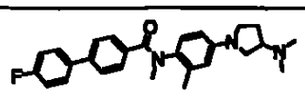
1416		C24H32N4O	392,26	393
1417		C24H32FN3O2	413,25	414
1418		C24H32FN3O2 (S)-Konfiguration	413,25	414
1419		C25H34FN3O2	427,26	428
1420		C26H36FN3O2	441,28	442
1421		C26H36FN3O2	441,28	442
1422		C27H36FN3O2	453,28	454
1423		C27H38FN3O3	471,29	472

Tabelle 12

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	$M+H^+$
1424		C27H35N3O2	433,27	434

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1425		C28H39N3O4	481,29	482
1426		C27H38N4O4	482,29	483
1427		C24H32N4O3	424,25	425
1428		C24H33N3O2	395,26	396
1429		C24H31N3O3	409,24	410
1430		C29H33FN4O3	504,25	505
1431		C27H38N4O4	482,29	483
1432		C30H43N3O5	525,32	526
1433		C25H33N3O3	423,25	424
1434		C29H41N3O5	511,30	512
1435		C26H28FN3O	417,22	418
1436		C27H30FN3O	431,24	432

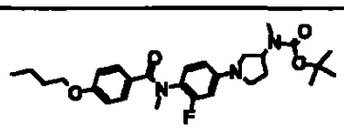
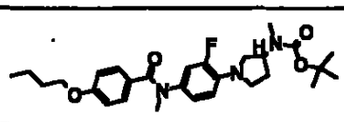
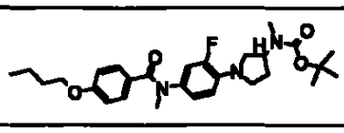
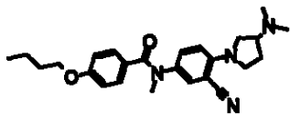
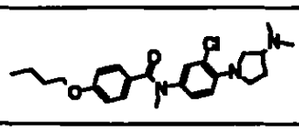
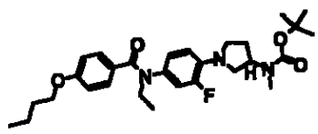
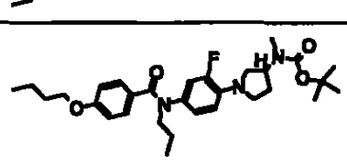
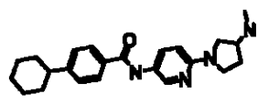
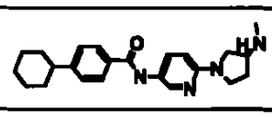
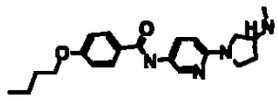
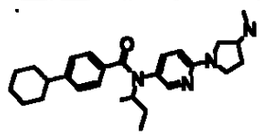
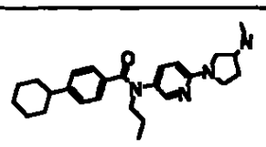
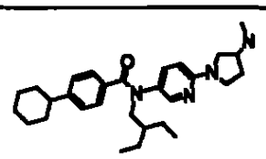
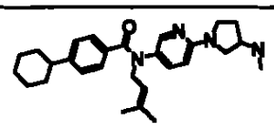
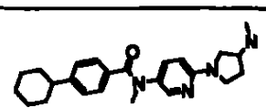
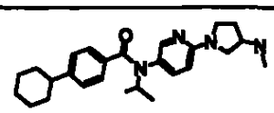
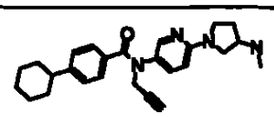
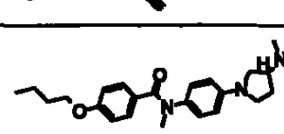
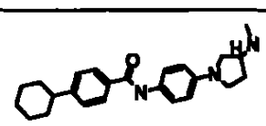
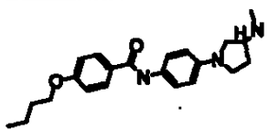
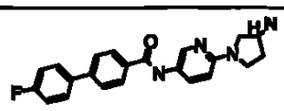
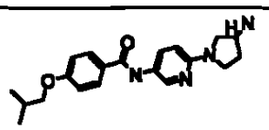
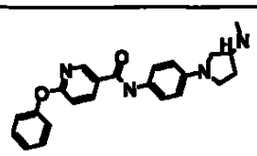
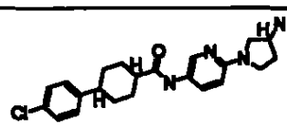
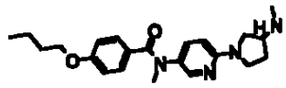
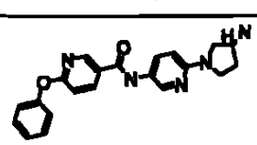
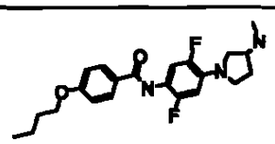
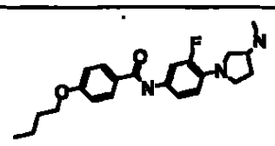
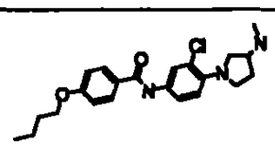
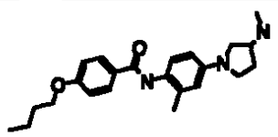
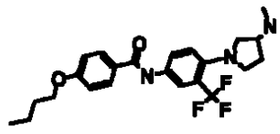
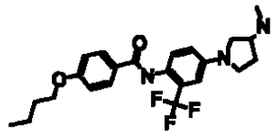
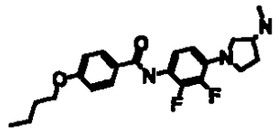
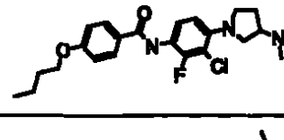
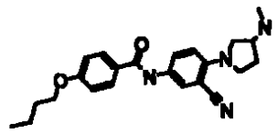
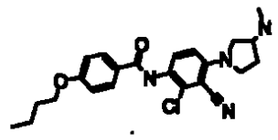
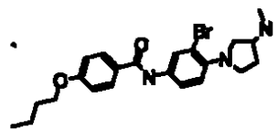
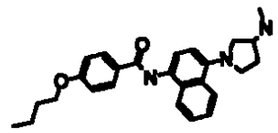
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1437		C28H38FN3O4	499,29	500
1438		C28H38FN3O4	499,29	500
1439		C28H38FN3O4 (S)-Konfiguration	499,29	500
1440		C25H32N4O2	420,25	421
1441		C24H32ClN3O2	429,22	430
1442		C29H40FN3O4	513,30	514
1443		C30H42FN3O4	527,32	528

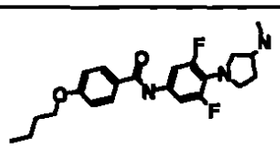
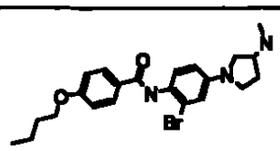
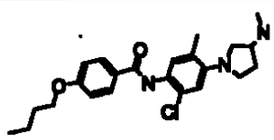
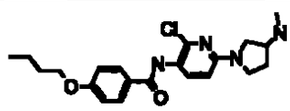
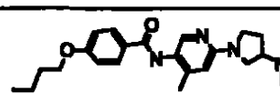
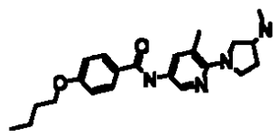
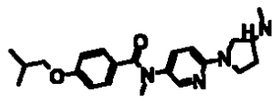
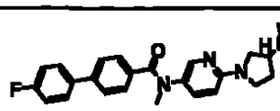
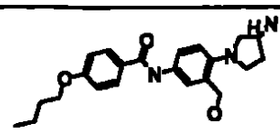
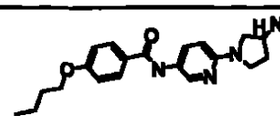
Tabelle 13

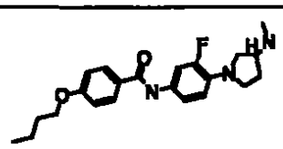
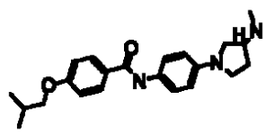
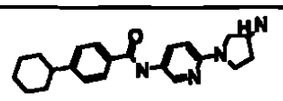
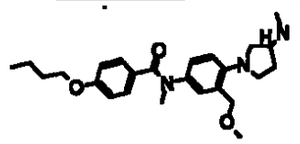
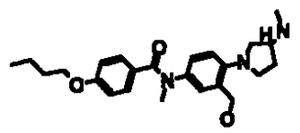
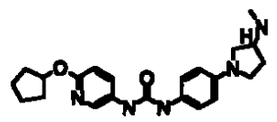
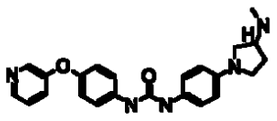
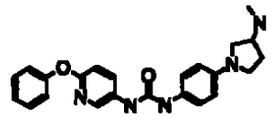
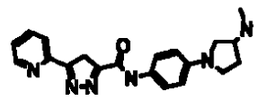
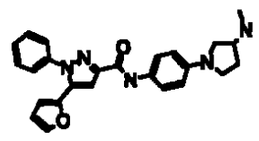
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1444		C23H30N4O	378,24	379
1445		C23H30N4O	378,24	379

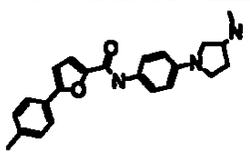
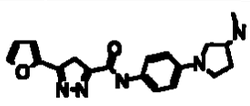
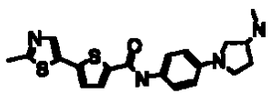
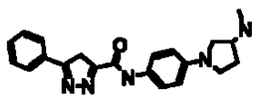
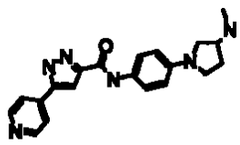
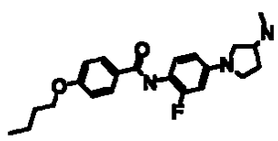
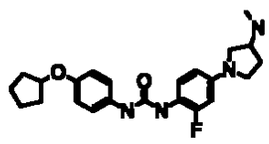
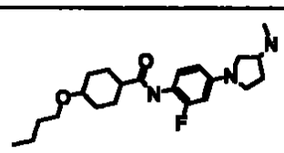
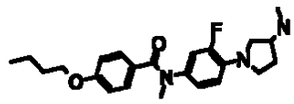
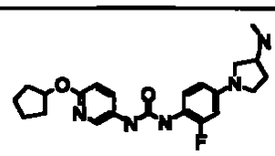
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	$M+H^+$
1446		C21H28N4O2	368,22	369
1447		C27H38N4O	434,30	435
1448		C26H36N4O	420,29	421
1449		C29H42N4O	462,34	463
1450		C28H38N4O	446,30	447
1451		C24H32N4O	392,26	393
1452		C26H36N4O	420,29	421
1453		C26H32N4O	416,26	417
1454		C23H31N3O2	381,24	382
1455		C24H31N3O	377,25	378

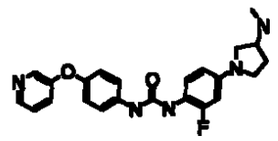
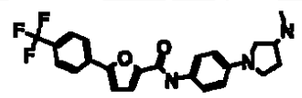
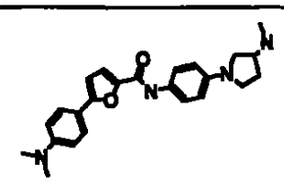
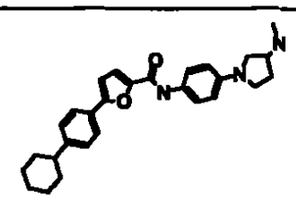
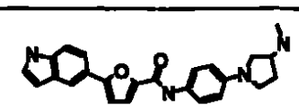
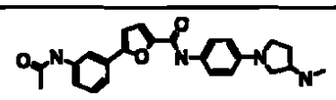
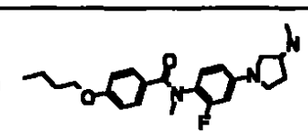
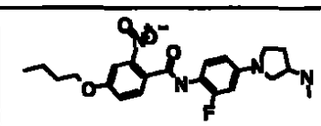
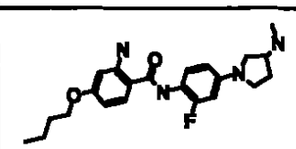
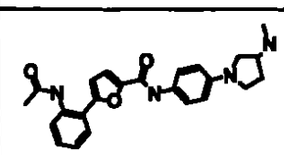
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	$M+H^+$
1456		C22H29N3O2	367,23	368
1457		C22H21FN4O	376,17	377
1458		C20H26N4O2	354,21	355
1459		C23H24N4O2	388,19	389
1460		C22H27ClN4O	398,19	399
1461		C22H30N4O2	382,24	383
1462		C21H21N5O2	375,17	376
1463		C22H27F2N3O2	403,21	404
1464		C22H28FN3O2	385,22	386
1465		C22H28ClN3O2	401,19	402

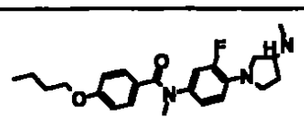
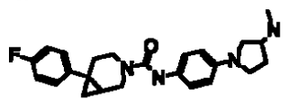
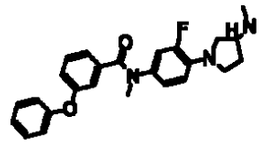
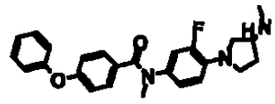
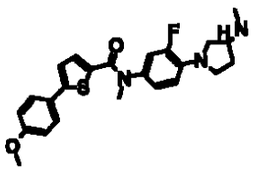
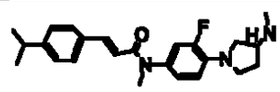
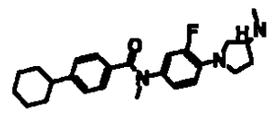
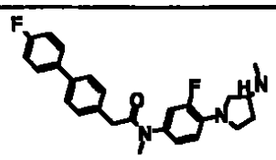
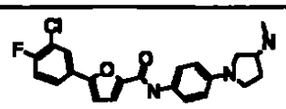
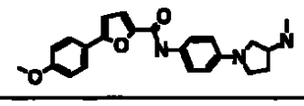
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1466		C23H31N3O2	381,24	382
1467		C23H28F3N3O2	435,21	436
1468		C23H28F3N3O2	435,21	436
1469		C22H27F2N3O2	403,21	404
1470		C22H27ClFN3O2	419,18	420
1471		C23H28N4O2	392,22	393
1472		C23H27ClN4O2	426,18	427
1473		C22H28BrN3O2	445,14	446
1474		C26H31N3O2	417,24	418

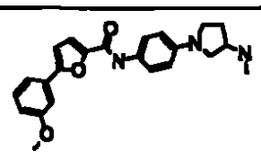
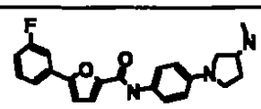
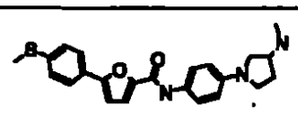
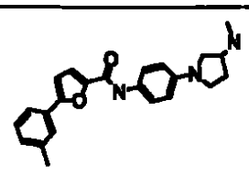
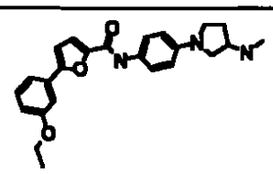
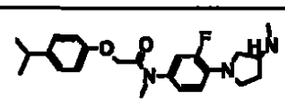
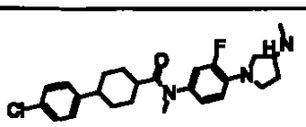
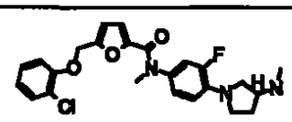
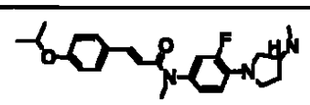
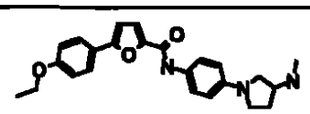
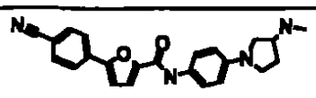
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1475		C22H27F2N3O2	403,21	404
1476		C22H28BrN3O2	445,14	446
1477		C23H30ClN3O2	415,20	416
1478		C21H27ClN4O2	402,18	403
1479		C22H30N4O2	382,24	383
1480		C22H30N4O2	382,24	383
1481		C22H30N4O2	382,24	383
1482		C24H25FN4O	404,20	405
1483		C22H29N3O3	383,22	384
1484		C20H26N4O2	354,21	355

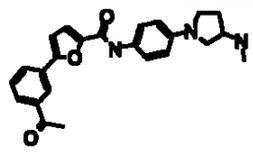
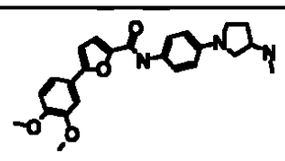
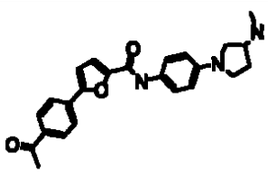
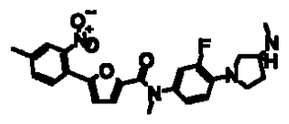
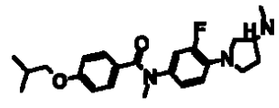
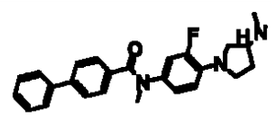
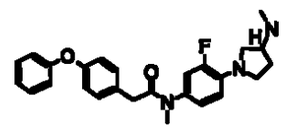
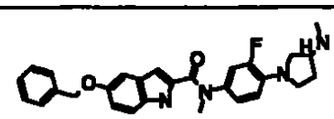
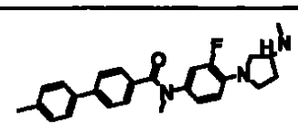
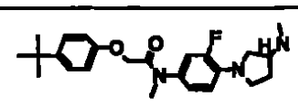
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1485		C22H28FN3O2	385,22	386
1486		C22H29N3O2	367,23	368
1487		C22H28N4O	364,23	365
1488		C25H35N3O3	425,27	426
1489		C24H33N3O3	411,25	412
1490		C22H29N5O2	395,23	396
1491		C23H25N5O2	403,20	404
1492		C23H25N5O2	403,20	404
1493		C20H22N6O	362,19	363
1494		C25H25N5O2	427,20	428

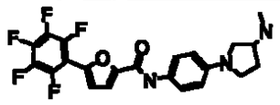
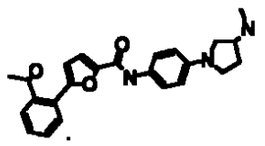
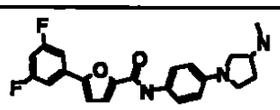
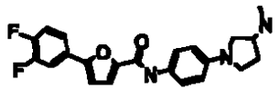
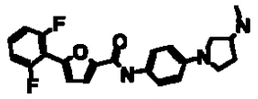
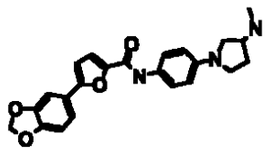
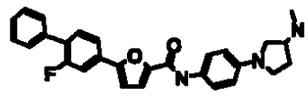
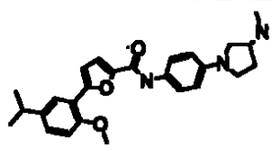
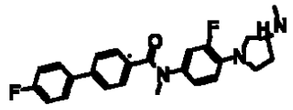
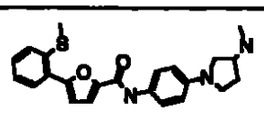
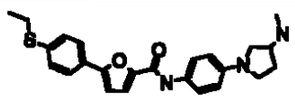
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1495		C23H25N3O2	375,20	376
1496		C19H21N5O2	351,17	352
1497		C20H22N4OS2	398,12	399
1498		C21H23N5O	361,19	362
1499		C20H22N6O	362,19	363
1500		C22H28FN3O2	385,22	386
1501		C23H29FN4O2	412,23	413
1502		C22H34FN3O2	391,26	392
1503		C23H30FN3O2	399,23	400
1504		C22H28FN5O2	413,22	414

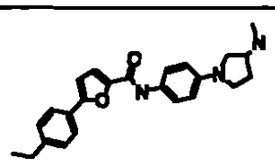
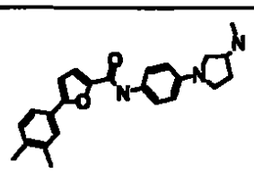
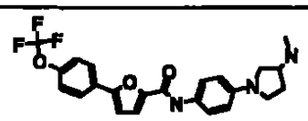
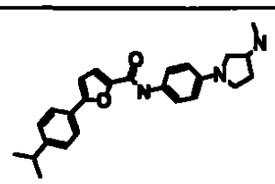
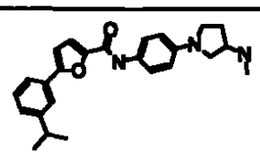
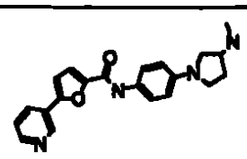
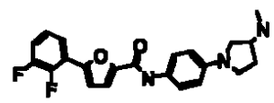
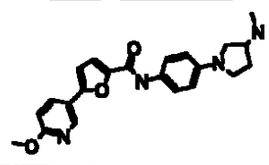
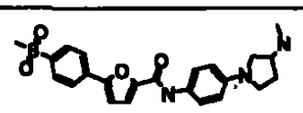
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1505		C23H24FN5O2	421,19	422
1506		C23H22F3N3O2	429,17	430
1507		C24H28N4O2	404,22	405
1508		C28H33N3O2	443,26	444
1509		C24H24N4O2	400,19	401
1510		C24H26N4O3	418,20	419
1511		C23H30FN3O2	399,23	400
1512		C22H27FN4O4	430,20	431
1513		C22H29FN4O2	400,23	401
1514		C24H26N4O3	418,20	419

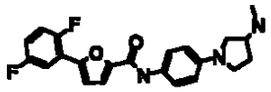
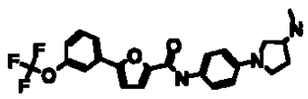
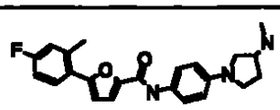
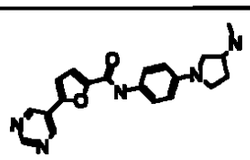
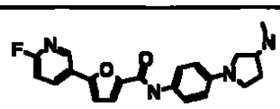
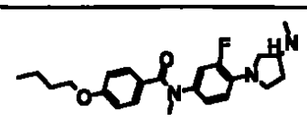
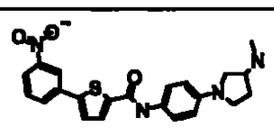
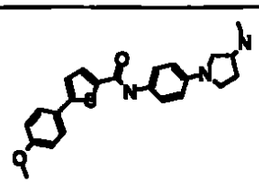
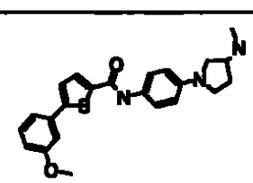
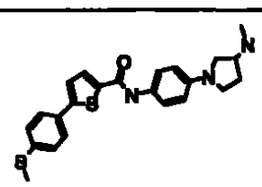
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1515		C23H30FN3O2	399,23	400
1516		C24H29FN4O	408,23	409
1517		C25H28FN3O2	419,20	420
1518		C25H28FN3O2	419,20	420
1519		C24H26FN3O2S	439,17	440
1520		C24H30FN3O	395,24	396
1521		C25H32FN3O	409,25	410
1522		C26H27F2N3O	435,21	436
1523		C22H21ClFN3O2	413,13	414
1524		C22H22FN3O2	379,17	380
1525		C23H25N3O3	391,19	392

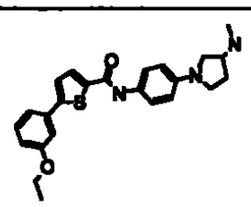
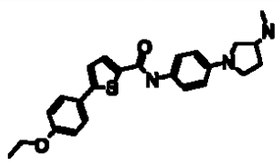
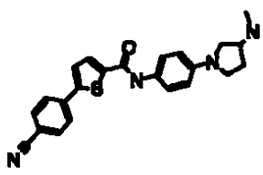
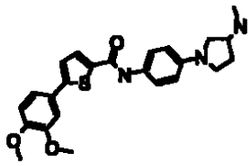
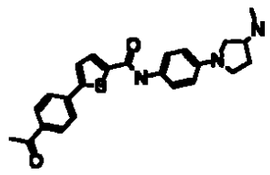
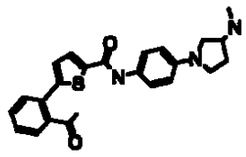
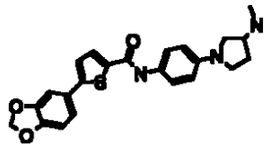
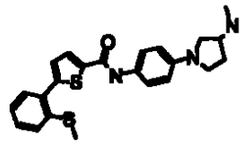
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1526		C23H25N3O3	391,19	392
1527		C22H22FN3O2	379,17	380
1528		C23H25N3O2S	407,17	408
1529		C23H25N3O2	375,20	376
1530		C24H27N3O3	405,20	406
1531		C23H30FN3O2	399,23	400
1532		C25H31ClFN3O	443,21	444
1533		C24H25ClFN3O3	457,16	458
1534		C24H30FN3O2	411,23	412
1535		C24H27N3O3	405,20	406
1536		C23H22N4O2	386,17	387

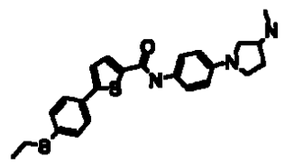
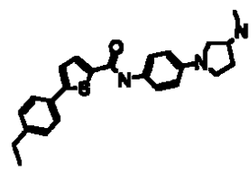
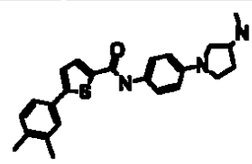
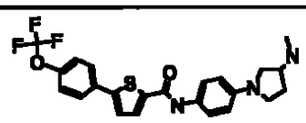
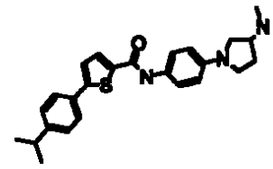
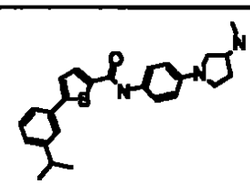
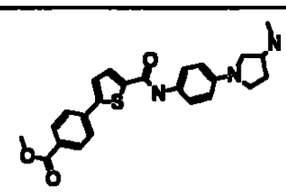
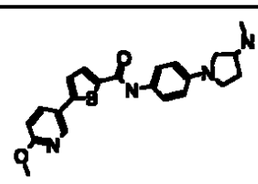
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1537		C24H25N3O3	403,19	404
1538		C24H27N3O4	421,20	422
1539		C24H25N3O3	403,19	404
1540		C24H25FN4O4	452,19	453
1541		C23H30FN3O2	399,23	400
1542		C25H26FN3O	403,21	404
1543		C26H28FN3O2	433,22	434
1544		C28H29FN4O2	472,23	473
1545		C26H28FN3O	417,22	418
1546		C24H32FN3O2	413,25	414

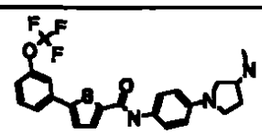
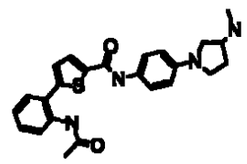
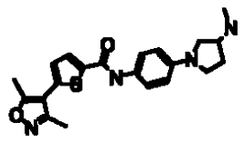
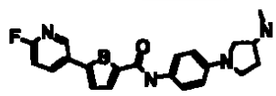
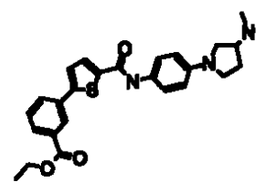
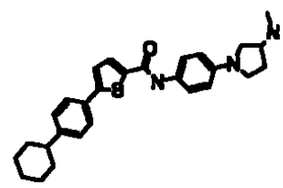
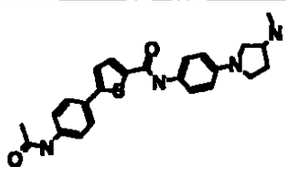
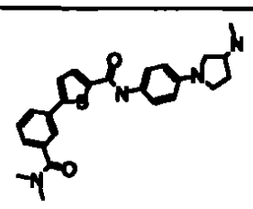
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1547		C22H18F5N3O2	451,13	452
1548		C24H25N3O3	403,19	404
1549		C22H21F2N3O2	397,16	398
1550		C22H21F2N3O2	397,16	398
1551		C22H21F2N3O2	397,16	398
1552		C23H23N3O4	405,17	406
1553		C28H26FN3O2	455,20	456
1554		C26H31N3O3	433,24	434
1555		C25H25F2N3O	421,20	422
1556		C23H25N3O2S	407,17	408
1557		C24H27N3O2S	421,18	422

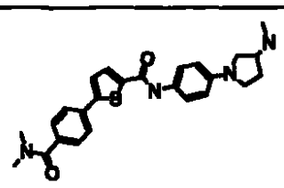
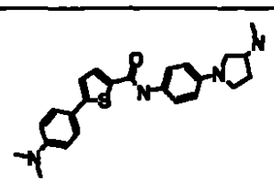
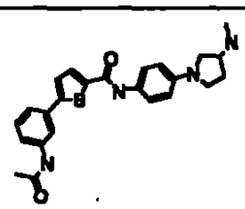
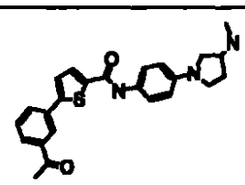
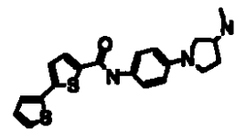
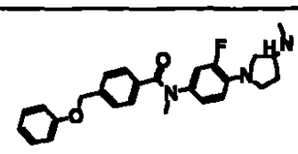
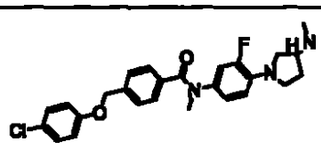
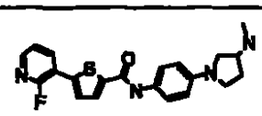
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1558		C24H27N3O2	389,21	390
1559		C24H27N3O2	389,21	390
1560		C23H22F3N3O3	445,16	446
1561		C25H29N3O2	403,23	404
1562		C25H29N3O2	403,23	404
1563		C21H22N4O2	362,17	363
1564		C22H21F2N3O2	397,16	398
1565		C22H24N4O3	392,18	393
1566		C23H25N3O4S	439,16	440

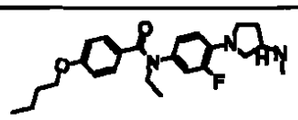
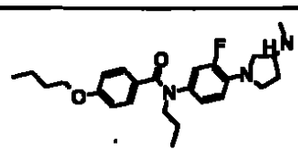
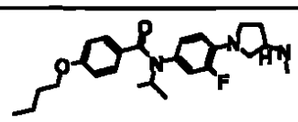
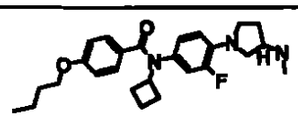
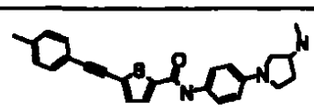
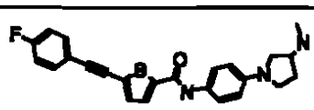
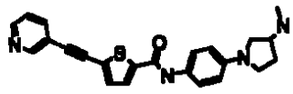
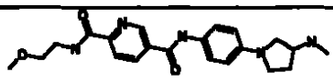
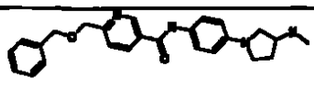
Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1567		C22H21F2N3O2	397,16	398
1568		C23H22F3N3O3	445,16	446
1569		C23H24FN3O2	393,18	394
1570		C20H21N5O2	363,17	364
1571		C21H21FN4O2	380,17	381
1572		C23H30FN3O2	399,23	400
1573		C22H22N4O3S	422,14	423
1574		C23H25N3O2S	407,17	408
1575		C23H25N3O2S	407,17	408
1576		C23H25N3OS2	423,14	424

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1577		C24H27N3O2S	421,18	422
1578		C24H27N3O2S	421,18	422
1579		C23H22N4OS	402,15	403
1580		C24H27N3O3S	437,18	438
1581		C24H25N3O2S	419,17	420
1582		C24H25N3O2S	419,17	420
1583		C23H23N3O3S	421,15	422
1584		C23H25N3OS2	423,14	424

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1585		C24H27N3OS2	437,16	438
1586		C24H27N3OS	405,19	406
1587		C24H27N3OS	405,19	406
1588		C23H22F3N3O2S	461,14	462
1589		C25H29N3OS	419,20	420
1590		C25H29N3OS	419,20	420
1591		C24H25N3O3S	435,16	436
1592		C22H24N4O2S	408,16	409

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1593		C23H22F3N3O2S	461,14	462
1594		C24H26N4O2S	434,18	435
1595		C21H24N4O2S	396,16	397
1596		C21H21FN4OS	396,14	397
1597		C25H27N3O3S	449,18	450
1598		C28H33N3OS	459,23	460
1599		C24H26N4O2S	434,18	435
1600		C25H28N4O2S	448,19	449

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1601		C25H28N4O2S	448,19	449
1602		C24H28N4OS	420,20	421
1603		C24H26N4O2S	434,18	435
1604		C24H25N3O2S	419,17	420
1605		C20H21N3OS2	383,11	384
1606		C26H28FN3O2	433,22	434
1607		C26H27ClFN3O2	467,18	468
1608		C21H21FN4OS	396,14	397

Bsp. No.	Struktur	Summenformel	Monoisotop. Molekulargew.	M+H+
1609		C24H32FN3O2	413,25	414
1610		C25H34FN3O2	427,26	428
1611		C25H34FN3O2	427,26	428
1612		C26H34FN3O2	439,26	440
1613		C25H25N3OS	415,17	416
1614		C23H22N4OS	402,15	403
1615		C24H22FN3OS	419,15	420
1616		C23H22N4OS	402,15	403
1617		C21H27N5O3	397,21	398
1618		C25H28N4O2	416,22	417

5 Synthesen von als Zwischenstufen benötigten Pyrrolidinylanilinen

[1-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin
Methode C-a
Eine Lösung von 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol (0,52 g) in DMF (5 mL) wurde langsam mit 3-Dimethylamino-pyrrolidin (0,34 g) versetzt. Nach 1 Stunde wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (30 mL) versetzt und mit Salzsäure 10 % (2 x 20 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 20 mL) gewaschen, mit Ammoniak 10 % auf pH >10 eingestellt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die gelbe Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wurde dann in Dichlormethan (50 mL) gelöst, Zink (10 g) hinzugegeben und langsam unter Eiskühlung Eisessig (5 mL) zugetropft. Die Suspension wurde 15 Minuten gerührt, filtriert, mit Ammoniak 10 % (2 x 20 mL) gewaschen und konzentriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 239,75 (C12H18ClN3); MS (ESI): 239 (M+H+), 240 (M+H+),

5-Amino-2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-benzonitril
Nach Methode C-a wurde Dimethylamino-pyrrolidin mit 2-Fluor-5-nitro-benzonitril behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 230,32 (C13H18N4); MS (ESI): 231 (M+H+),

[1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethylamin
Nach Methode C-a wurde Dimethylamino-pyrrolidin mit 3-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzen behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 239,75 (C12H18ClN3); MS (ESI): 239 (M+H+), 240 (M+H+),

[1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethylamin
Nach Methode C-a wurde Dimethylamino-pyrrolidin mit 4-Fluor-2-methyl-1-nitro-benzen behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,33 (C13H21N3); MS (ESI): 220 (M+H+).

(R)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Methode C-b

Eine Suspension von 3,4-Difluor-nitrobenzen (1,59 g) und Kaliumcarbonat (2,8 g) in DMF (10 mL) wurde langsam mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester (1,86 g) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Ethylacetat (50 mL) hinzugefügt, im Scheidetrichter mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in DMF (10 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (0,48 g) versetzt. Nach 15 Minuten wurde dann Methyljodid (1,41 g) unter Eiskühlung zugegeben. Nach 30 Minuten wurde mit Ethylacetat (50 mL) versetzt, im Scheidetrichter mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Dann wurde die Substanz wie unter Methode B beschrieben behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 309,39 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 310 (M+H+).

Analog wurde (S)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester erhalten.

(R)-[1-(2-Fluor-4-isopropylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester

(R)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode N unter Verwendung von Triacetoxyborhydrid als Reduktionmittel mit Aceton alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 351,47 (C19H30FN3O2); MS (ESI): 352 (M+H+).

(R)-[1-(2-Fluor-4-cyclobutylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester

(R)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode N unter Verwendung von Triacetoxyborhydrid als Reduktionmittel mit Cyclobutanon alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 363,48 (C20H30FN3O2); MS (ESI): 364 (M+H+).

(R)-[1-(2-Fluor-4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
(R)-{1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbamic acid tert-butylester wurde wie unter Methode B beschrieben behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 323,41 (C17H26FN3O2); MS (ESI): 324 (M+H+).

(R)-{1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbamic acid tert-butylester
Eine Lösung von N-(Benzyloxycarbonyloxy)-succinimid (2,49 g) in Dichlormethan (30 mL) wurde mit (R)-(+)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester (0,93 g) versetzt. Nach 12 Stunden wurde mit Wasser gewaschen (2 x 30 mL), Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Das so erhaltene Produkt wurde in DMF (10 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (0,24 g) versetzt. Nach 15 Minuten wurde unter Eiskühlung mit Methyljodid (0,71 g) versetzt. Es wurde nach 15 Minuten Ethylacetat (50 mL) hinzugegeben, mit Wasser gewaschen (3 x 30 mL), Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 457,55 (C25H32FN3O4); MS (ESI): 458 (M+H+).

(R)-[1-(2-Fluor-4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin
(R)-{1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbamic acid tert-butylester wurde nach Methode G behandelt und das erhaltene Amin nach Methode M methyliert. Abschliessend wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 237,32 (C13H20FN3); MS (ESI): 238 (M+H+).
Analog kann Dimethyl-[1-(4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin hergestellt werden.

2-Dimethylamino-N-[1-(2-fluor-4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

(R)-[1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid tert-butylester wurde nach Methode G behandelt und das erhaltene Amin nach Methode E mit N,N-Dimethylglycin umgesetzt. Abschliessend wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 308,40 (C16H25FN4O); MS (ESI): 309 (M+H+).

(R)-[1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-b wurde 2,4-Difluor-nitrobenzen mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt, methyliert und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 309,39 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 310 (M+H+).

[1-(4-Amino-naphthalen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Methode C-c
Eine Suspension von 4-Fluor-1-nitro-naphtalen (1,91 g) und Kaliumcarbonat (2,8 g) in DMF (10 mL) wurde langsam mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester (1,86 g) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Ethylacetat (50 mL) hinzugefügt, im Scheidetrichter mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Dann wurde die Substanz wie unter Methode B beschrieben behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 341,46 (C20H27N3O2); MS (ESI): 342 (M+H+).

[1-(4-Amino-3-brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-a wurde 2-Brom-4-fluor-1-nitro-benzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 370,29 (C16H24BrN3O2); MS (ESI): 370 (M+H+), 372 (M+H+).

[1-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-a wurde 2-Cyano-4-fluor-1-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt

so das Produkt mit dem Molekulargewicht 316,41 (C17H24N4O2); MS (ESI): 317 (M+H+).

[1-(5-Amino-6-chlor-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-6-fluor-3-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 326,83 (C15H23ClN4O2); MS (ESI): 326 (M+H+), 327 (M+H+).

[1-(4-Amino-2,3-difluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2,3,4-Trifluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 327,38 (C16H23F2N3O2); MS (ESI): 328 (M+H+).

[1-(4-Amino-2-brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-a wurde 3-Brom-4-fluor-1-nitro-benzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 370,29 (C16H24BrN3O2); MS (ESI): 370 (M+H+), 372 (M+H+).

[1-(4-Amino-2,6-difluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 3,4,5-Trifluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 327,38 (C16H23F2N3O2); MS (ESI): 328 (M+H+).

(R)-[1-(4-Amino-2-hydroxymethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde (2-Fluor-5-nitro-phenyl)-methanol mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,40 (C16H25N3O3); MS (ESI): 308 (M+H+).

[1-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-1-fluor-4-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 311,81 (C15H22ClN3O2); MS (ESI): 311 (M+H+), 312 (M+H+).

[1-(4-Amino-2,5-difluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 3,4,6-Trifluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 327,38 (C16H23F2N3O2); MS (ESI): 328 (M+H+).

[1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-3-methyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C16H25N3O2); MS (ESI): 292 (M+H+).

[1-(4-Amino-3-trifluormethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-2-trifluormethyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 345,37 (C16H22F3N3O2); MS (ESI): 346 (M+H+).

[1-(4-Amino-2-chlor-3-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2,4-Difluor-3-chlor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 329,80 (C15H21ClN3O2); MS (ESI): 329 (M+H+), 330 (M+H+).

[1-(4-Amino-2-cyano-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 3-Cyano-4-fluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 302,38 (C16H22N4O2); MS (ESI): 303 (M+H+).

[1-(4-Amino-5-chlor-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 1-Chlor-5-fluor-4-methyl-2-nitro-benzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 325,84 (C16H24ClN3O2); MS (ESI): 325 (M+H+), 326 (M+H+).

(R)-[1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-b wurde 2-Chlor-5-nitro-pyridin mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 322,37 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 323 (M+H+).

[1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-5-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 322,37 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 323 (M+H+).

(R)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-b wurde 4-Fluor-nitrobenzen mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C16H25N3O2); MS (ESI): 292 (M+H+).

[1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-3-trifluormethyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 345,37 (C16H22F3N3O2); MS (ESI): 346 (M+H+).

[1-(5-Amino-4-methyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-4-methyl-5-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 306,419 (C16H26N4O2); MS (ESI): 306 (M+H+), 307 (M+H+).

[1-(5-Amino-3-methyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-3-methyl-5-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 306,419 (C16H26N4O2); MS (ESI): 306 (M+H+), 307 (M+H+).

[1-(4-Amino-2-hydroxymethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde (2-Fluor-5-nitro-phenyl)-methanol mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man

erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 321,42 (C17H27N3O3); MS (ESI): 322 (M+H+).

[1-(4-Amino-3-chlor-2-cyano-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-6-fluor-3-nitro-benzonitril mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 350,85 (C17H23ClN4O2); MS (ESI): 350 (M+H+), 351 (M+H+).

[1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-2-methyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C16H25N3O2); MS (ESI): 292 (M+H+).

[1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-5-nitro-pyridin mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 278,36 (C14H22N4O2); MS (ESI): 279 (M+H+).

5-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylamin
Eine Suspension aus 5-Brom-2-nitropyridin (2 g), 3-(Dimethylamino)-pyrrolidin (1,14 g), (R)-(+)2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0,5 g), Palladium(II)acetat (0,09 g), Cäsiumcarbonat (4,5 g) in Toluen (20 mL) wurden 3 Stunden auf 100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Salzsäure 1N (2 x 100 mL) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ammoniak auf pH > 10 eingestellt, mit Ethylacetat (2 x 100 mL) extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Dann wurde die Substanz wie unter Methode B beschrieben behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 206,29 (C11H18FN4); MS (ESI): 207 (M+H+).

N-[1-(4-Amino-phenyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid
Trans-N-(4-Hydroxy-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt und das Produkt anschließend nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,32 ($C_{13}H_{19}N_3O_2$); MS (ESI): 250 (M+H+).

Trans-N-(4-Hydroxy-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid
Trans-3-Hydroxy-4-methylamino-pyrrolidin-1-carbonsäure tert-butylester (1.0 g, Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2989) wurde mit Pyridin (1,5 g) und Acetanhydrid (0.567 g) versetzt. Nach 3 Stunden wurden flüchtige Anteile im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 158,20 ($C_7H_{14}N_2O_2$); MS (ESI): 159 (M+H+).

Trans-1-(4-Amino-phenyl)-4-dimethylamino-pyrrolidin-3-ol
6-Oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonsäure tert-butylester (2.0 g, Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2989) wurde 12 Stunden mit Dimethylamin (40% aq., 10 mL) gerührt. Die Mischung wurde eingeengt und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde nach Methode G behandelt. Das erhaltene Amin wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt. Die erhaltene Nitroverbindung wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 221 ($C_{12}H_{19}N_3O$); MS (ESI): 222 (M+H+).

[1-(4-Amino-phenyl)-4-methoxy-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin
Alternativ kann die in der vorhergehenden Vorschrift hergestellte Nitroverbindung nach Methode F mit Methyliodid alkyliert und dann nach Mehode B hydriert werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 235 ($C_{13}H_{21}N_3O$); MS (ESI): 236 (M+H+).

[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

Dimethyl-pyrrolidin-3-yl-amin wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt und das Produkt anschließend nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 205,31 (C12H19N3); MS (ESI): 206 (M+H+).

1-(4-Amino-phenyl)-3-dimethylamino-pyrrolidin-2-on

Eine Lösung von 4-Nitroanilin (5.0 g) in Acetonitril (30 mL) wurde mit Trinatriumphosphat (3.56 g) versetzt und bei 0°C 2-Brom-4-chlorbutyrylbromid (11 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurde eine Lösung von Natriumhydroxid (3.2 g) in Wasser (10 mL) zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach 6 Stunden wurde nochmal die gleiche Menge Natronlauge zugesetzt und über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt (0.5 g) wurde mit Dimethylamin (160 mg) für 3 Stunden in Toluol (20 mL) auf 80°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,29 (C12H17N3O); MS (ESI): 220 (M+H+).

Auf analoge Weise wurde 1-(4-Amino-phenyl)-3-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-pyrrolidin-2-on erhalten.

4-[3-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamin

1-(4-Nitro-phenyl)-3-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-pyrrolidin-2-on (0.25 g) in THF (10 mL) wurde mit Boran-THF-Komplex (1 M in THF, 0,83 mL) versetzt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure (4 N) auf pH 9-10 gestellt. Extraktion in Ethylacetat, Trocknen und Einengen der organischen Phase ergab ein Rohprodukt, dass nach Methode B hydriert wurde. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 257,38 (C16H23N3); MS (ESI): 258 (M+H+).

(R)-1'-(4-Amino-phenyl)-[1,3']bipyrrolidinyl-2-on

[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode G behandelt. Das Rohprodukt (1,4 g) gelöst in Acetonitril (20 mL) wurde mit Trinatriumphosphat (0.67 g) und 4-Chlorbuttersäurechlorid (1.1 g) versetzt. Nach 2 Stunden wurde Natriumhydroxid (0.6 g) in Wasser (10 mL) zugesetzt und die Mischung heftig gerührt. Nach 12 Stunden wurde nochmal die gleiche Menge Natronlauge zugesetzt und weitere 24 Stunden gerührt. Die eingeengte Reaktionslösung wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die organische Phase getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 245,33 ($C_{14}H_{19}N_3O$); MS (ESI): 246 (M+H+).

1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure [(R)-1-(4-amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-amid

(R)-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode G behandet und nach Methode E mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Abschliessend wurde noch nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 316,45 ($C_{18}H_{28}N_4O$); MS (ESI): 317 (M+H+).

Auf analoge Weise wurde unter Verwendung von N,N-Diemthylglycin (R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2-dimethylamino-N-methyl-acetamid erhalten.

N-[(R)-1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid

Nach Methode B wurde N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 318,47 ($C_{18}H_{30}N_4O$); MS (ESI): 319 (M+H+).

N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Acetylchlorid ((2,9 g) wurde in 50 mL trockenem Dichlormethan gelöst, mit 5,3 mL Triethylamin versetzt, N,N-Diethyl-N'-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-ethan-1,2-diamin (5,8 g) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend (LCMS - Kontrolle) wurde die Reaktion mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 10:1) chromatografisch getrennt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 348,45 ($C_{18}H_{28}N_4O_3$); MS (ESI): 349 (M+H+).

N,N-Diethyl-N'-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-ethan-1,2-diamin

(2-Diethylamino-ethyl)-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester (7,9 g) wurde nach Methode G mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 306,41 ($C_{16}H_{26}N_4O_2$); MS (ESI): 307 (M+H+).

(2-Diethylamino-ethyl)-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

[(R)-1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester (6,0 g) wurde in 50 mL N,N-Dimethylformamid gelöst, mit Natriumhydrid (1,1 g) versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chlorethyl-diethylamin-Hydrochlorid (4,1 g) versetzt. Anschließend wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt . Durch Zugabe von Wasser (50 mL) wurde die Reaktion abgebrochen, anschließend wurde mit Ethylacetat (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 406,53 ($C_{21}H_{34}N_4O_4$); MS (ESI): 407 (M+H+).

Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

Nach Methode E wurde Piperidin-1,4-dicarbonsäure mono-tert-butylester mit [1-(4-amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt und das Produkt dann nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 316,45 ($C_{18}H_{28}N_4O$); MS (ESI): 317 (M+H+).

<u>Synthese von als Zwischenstufen benötigten Aminen</u>

Spiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan]-5-amin
Eine Lösung von Spiro[5-nitro-1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan] (8,8 g) in Methanol (90 mL) wurde in Gegenwart von Palladium auf Kohle (10%ig, 0,1 g) bei 6 bar hydriert. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde der Ansatz filtriert und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 191,23 (C11H13NO2); MS(ESI): 192 (M+H+).

Spiro[5-nitro-1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan]
Eine Lösung von Spiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan] (8,5 g) in 20 mL Dichlormethan wurde bei 10°C zu 65 %iger Salpetersäure (65 mL) getropft. Nach 2 Stunden bei 5-10 °C wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt, die organische Pahse abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und aus Heptan kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 221,21 (C11H11NO4); MS(ESI): 222 (M+H+).

Spiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan]
Brenzcatechin (11g) und Cyclopentanon (9 mL) wurden in Toluol (150 mL) mit p-Toluolsulfonsäure (0,18 g) am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeengt und durch Chromatographie (Kieselgel, Heptan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 176,22 (C11H12O2); MS(ESI): 177 (M+H+).

5-Chlor-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[2,4']bipyridinyl-4'-ol
Eine Lösung von 2-Brom-5-chlorpyridin (2,0 g) in Diethylether (50 mL) wurde bei –78°C tropfenweise mit Butyllithium (15% in Hexan; 7,6 mL) versetzt und nach einer Stunde eine Lösung von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidinon (2,1 g) in Diethylether (10 mL) zugetropft. Nach 30 Minuten wurde vorsichtig Wasser zugesetzt und die Mischung mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde

nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 212,68 (C10H13ClN2O); MS(ESI): 213 (M+H+).
Analog wurden erhalten:
5-Fluor-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[2,4']bipyridinyl-4'-ol
6-Chlor-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipyridinyl-4'-ol.

6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin
Eine Mischung von 2-Hydroxy-5-nitropyridin (1,4 g), Cyclopentylbromid (1,5 g) und Kaliumcarbonat (3 g) wurde in DMF (20 mL) für 6 Stunden auf 80°C erhitzt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat / Heptan 1:2) gereinigt. Die so erhaltene Nitroverbindung wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 178,24 (C10H14N2O2); MS(ESI): 179 (M+H+).

6-(4-Fluor-phenyl)-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan
Diethylzink (1M in Hexan, 19 mL) in Dichlormethan (100 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (3 mL) bei 0°C versetzt. Nach 20 Minuten wurde Diiodmethan (3 mL) in Dichlormethan (10 mL) zugesetzt. Dann wurde 4-(4-Fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (3.0 g) in Dichlormethan (10 mL) zugesetzt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von Salzsäure (1N) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 191,25 (C12H14FN); MS(ESI): 192 (M+H+).

<u>Synthese von als Zwischenstufen benötigten Carbonsäuren</u>

4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-benzoesäure
4-(4-Methylpiperidin1-yl)-benzonitril (1,2 g) wurde mit Kaliumhydroxid (0,7 g) in Wasser (2 mL) und Ethylenglykol (8 mL) für 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der

Ansatz wurde mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat gewaschen und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, in Dichlormethan gelöst, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und aus Diethylether kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,29 ($C_{13}H_{17}NO_2$); MS(ESI): 220 (M+H+).

4-(4-Methylpiperidin1-yl)-benzonitril

4-Fluorbenzonitril (1,21 g) wurde mit 4-Methylpiperidin (1,00 g) für 1 Stunde auf 180°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser, 2N Natronlauge und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und aus n-Pentan kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 200,29 ($C_{13}H_{16}N_2$); MS(ESI): 201 (M+H+).

4-Butoxy-cyclohexancarbonsäure

Eine Lösung von 4-Hydroxy-cyclocarbonsäure-ethylester (10 g) und Butyljodid (10,6 g) in DMF wurde unter Eiskühlung und Argon mit Natriumhydrid (2,78 g) versetzt. Nach 12 Stunden wurde die Mischung auf Eis (200 g) gegossen, mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert und anschließend mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde konzentriert und mit Ethanol (50 mL) und Natriumhydroxid 5N (30 mL) versetzt. Die Lösung wurde 4 Stunden auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Salzsäure 2N auf pH < 2 eingestellt, mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 mL), Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 200,28 ($C_{11}H_{20}O_3$); MS (ESI): 201 (M+H+).

1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure

1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-methylester (217 mg) wurde in 4 mL Methanol gelöst und mit 2 mL 2N Natronlauge verseift. Nach Ansäuern mit 4 mL 2N Salzsäure wurde der entstehende Niederschlag abfiltriert, in 5 mL Ethylacetat aufgenommen und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 203,2 ($C_{10}H_9N_3O_2$); MS (ESI): 204 (M+H+).

1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-methylester
Benzylazid (266 mg) wurde zusammen mit Natriumascorbat (20 mg) und Kupfersulfat (5 mg) in 8 mL des Lösungsmittelgemisches (*tert.*Butanol/Wasser 3:1) gelöst und Propionsäuremethylester (336 mg) zugegeben. Die Lösung wurde bei 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der über eine Fritte abgesaugt und anschließend getrocknet wurde. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 217,23 ($C_{11}H_{11}N_3O_2$); MS (ESI): 218 (M+H+).
Analog wurde 1-Biphenyl-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure aus 4-Ethinylbiphenyl und Azidoessigsäureethylester hergestellt.

1-Butyl-1H-indole-5-carbonsäure
1H-Indole-5-carbonsäure *methyl ester* (5.0 g) in DMF (100 mL) wurde mit Natriumhydrid (50% in Öl, 1,4 g) versetzt und nach beendeter Gasentwicklung Brombutan (3,9 g) zugesetzt. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat / Heptan 1:6) gereinigt. Der erhaltene Ester wurde in Methanol (10 mL) gelöst und mit Natriumhydroxid (0,6 g) in Wasser (10 mL) für 12 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure sauer gestellt, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 217,27 ($C_{13}H_{15}NO_2$); MS (ESI): 218 (M+H+).

3'-Acetylamino-biphenyl-4-carbonsäure
3'-Amino-biphenyl-4-carbonsäure (0,2 g) wurde mit Pyridin (0,7 g) und Acetanhydrid (180 mg) versetzt und nach 14 Stunden flüchtige Anteile entfernt. Der Rückstand wurde in Natronlauge (2N) aufgenommen und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure sauer gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat

getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 255,28 (C15H13NO3); MS (ESI): 256 (M+H+).

3'-Isobutyrylamino-biphenyl-4-carbonsäure

3'-Amino-biphenyl-4-carbonsäure (0,2 g) in Dichlormethan wurde mit Kaliumcarbonat (121 mg) und Isobutyrylchlorid (94 mg) versetzt. Nach 12 Stunden wurde die Mischung mit Natronlauge verdünnt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure sauer gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 283,33 (C17H17NO3); MS (ESI): 284 (M+H+).

5-Butoxy-pyridin-2-carbonsäure

5-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäure benzhydryl ester (2.0 g) gelöst in DMF (20 mL) wurde mit Natriumhydrid (50% in Öl, 250 mg) versetzt und nach beendeter Gasentwicklung 1-Brombutan (0,72 g) zugesetzt. Die Mischung wurde für 6 Stunden auf 90 °C erwärmt. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde analog der Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 195,22 (C10H13NO3); MS (ESI): 196 (M+H+).

4-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-carbonsäure

5-Trifluormethansulfonyloxy-pyridin-2-carbonsäure benzhydryl ester (3,0 g) wurde mit 4-Methylpiperidin (1,4 g) für eine Stunde auf 80 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt durch präparative HPLC gereinigt und anschließend analog der Methode hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 220,27 (C12H16N2O2); MS (ESI): 221 (M+H+).

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-terephthalamic acid

Methode P-a

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-terephthalamic acid methyl ester (1,7 g) gelöst in Methanol (20 mL) wurde mit Natronlauge (2N, 15 mL) für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei unvollständigem Umsatz kann auch zum Rückfluss erwärmt werden. Das organische Lösungsmittel wurde abdestilliert und die Mischung mit Salzsäure sauer gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 353,42 ($C_{20}H_{23}N_3O_3$); MS (ESI): 354 (M+H+).

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-terephthalamic acid methyl ester [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin wurde nach Methode E mit Terephthalsäuremonomethylester umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 367,45 ($C_{21}H_{25}N_3O_3$); MS (ESI): 368 (M+H+).

4-(Cyclopentanecarbonyl-methyl-amino)-benzoesäure
4-Methylamino-benzoesäuremethylester wurde nach Methode E mit Cyclopentancarbonsäure umgesetzt und dann nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 247,30 ($C_{14}H_{17}NO_3$); MS (ESI): 248 (M+H+).
Analog wurden folgende Verbindungen erhalten:
4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-methoxy-benzoesäure
2-Chlor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
2-Fluor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-methyl-benzoesäure
4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-trifluormethoxy-benzoesäure
3-Chlor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
5-Chlor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-2-methoxy-benzoesäure
4-[(Cyclohex-1-enecarbonyl)-amino]-benzoesäure
4-[(Cyclopent-1-enecarbonyl)-amino]-benzoesäure

3-Fluor-4-(1-methyl-butoxy)-benzoesäure

Zu einer Lösung aus 1,36 g NaOH, 1,6 g Brom in 6,8 mL Wasser wurde tropfenweise eine Lösung aus 0,449 g 1-[3-Fluor-4-(1-methyl-butoxy)-phenyl]-ethanon in 6,8 mL Dioxan getropft. Die Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 1h auf 50 °C erhitzt. Der Bromüberschuß wurde durch Zugabe eine Natriumdisulfitlösung zerstört und anschließend die Lösung in 25%ige Salzsäure gegossen und 20 Minuten gerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 226,1 ($C_{12}H_{15}FO_3$); MS (ESI): 227 (M+H+).

1-[3-Fluor-4-(1-methyl-butoxy)-phenyl]-ethanon
Zu einer Lösung aus 0,176 g 2-Pentanol in 2 mL DMF wurden 0,058 g NaH gegeben und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0,312 g 3,4-Difluoracetophenon zugegen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die erhaltene Verbindung wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.
Analog wurden folgende Verbindungen erhalten:
4-Cyclobutoxy-3-fluor-benzoesäure
3-Fluor-4-(2-methyl-cyclopropylmethoxy)-benzoesäure
4-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-3-fluor-benzoesäure
3-Fluor-4-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-benzoesäure
4-(1-Acetyl-piperidin-3-yloxy)-3-fluor-benzoesäure
3-Fluor-4-(1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-benzoesäure
4-(1-Acetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-fluor-benzoesäure
3-Fluor-4-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-benzoesäure

4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäure

Zu einer Lösung aus 0,428 g 4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäureethylester in 2 mL THF / Wasser (1:1) wurden 0,518 g Kaliumhydroxid gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden auf 110 °C erwärmt. Anschließend wurde das THF im Vakuum entfernt, die Wasserphase gefriergetrocknet und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 250,04 (C13H8F2O3); MS (ESI): 251 (M+H+).

4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäureethylester
Zu einer Lösung aus 0,1 g 2,4-Difluorphenol in 0,5 mL DMF wurden mit 0,018 g NaH versetzt. Die Reaktion wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0,129 g 4-Fluorbenzoesäureethylester in 0,5 mL DMF zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht auf 110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Ethylacetat /Wasser aufgenommen. Die Ethylacetatphase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 278,08 (C15H12F2O3); MS (ESI): 279 (M+H+)
Nach Methode E-b wurde 4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,19 (C25H25F2N3O2); MS (ESI): 438 (M+H+) als Hydrotrifluoracetat.

4-Butoxy-3-methoxy-benzoesäure
4-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure methyl ester wurde nach Methode H mit Brombutan alkyliert und nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 224,26 (C12H16O4); MS (ESI): 225 (M+H+).
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:
4-Butoxy-3,5-dichlor-benzoesäure
4-Butoxy-3-nitro-benzoesäure
4-Butoxy-3-chlor-benzoesäure
4-Butoxy-3,5-dimethyl-benzoesäure
4-Butoxy-2,3-dichlor-5-methoxy-benzoesäure

4-Butoxy-2,3,5,6-tetrafluor-benzoesäure
4-Butoxy-3-fluor-benzoesäure
3-Acetyl-4-butoxy-benzoesäure
2,4-Dibutoxy-benzoesäure
4-Butoxy-2-chlor-benzoesäure

4-Propoxymethyl-benzoesäure
Eine Lösung von Propanol (0,6 g) in DMF (8 mL) wurde vorsichtig mit Natriumhydrid (50% in Öl; 0,42g) versetzt. Nach beenderter Gasentwicklung wurde 4-Brommethyl-benzoesäure methyl ester (1,0 g) zugesetzt. Nach 4 Stunden wurde die Mischung zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 194,23 (C11H14O3); MS (ESI): 195 (M+H+).
Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:
4-Ethoxymethyl-benzoesäure
4-Butoxymethyl-benzoesäure
4-Isobutoxymethyl-benzoesäure
4-Phenoxymethyl-benzoesäure
4-(Pyridin-3-yloxymethyl)-benzoesäure
4-(Pyridin-2-yloxymethyl)-benzoesäure
4-Benzoimidazol-1-ylmethyl-benzoesäure
4-Indol-1-ylmethyl-benzoesäure
4-Phenylsulfanylmethyl-benzoesäure
4-(Pyrimidin-2-ylsulfanylmethyl)-benzoesäure
4-(Pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-benzoesäure
4-(2-Cyano-phenoxymethyl)-benzoesäure
4-(2-Chlor-phenoxymethyl)-benzoesäure
4-Cyclobutoxymethyl-benzoesäure
4-Cyclopentyloxymethyl-benzoesäure
4-Cyclohexyloxymethyl-benzoesäure
4-sec-Butoxymethyl-benzoesäure

4-Pentoxymethyl-benzoesäure

4-(3-Oxo-3a,4,5,6-tetrahydro-3H-cyclopentapyrazol-2-yl)-benzoesäure

Eine Lösung von 4-Hydrazinobenzoesäure (0,3 g), Ethyl-2-oxocyclopentancarboxylat (0,31 g) und p-Toluolsulfonsäure (340 mg) in Ethanol (12 mL) wurde für 12 Stunden am Rückfluss gekocht . Die eingeengte Reaktionslösung wurde durch präparative HPLC gereingt. Das isolierte Reaktionsprodukt (als Ethylester) wurde nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 244,25 (C13H12N2O3); MS (ESI): 245 (M+H+).

4-Butoxy-2-methoxy-benzoesäure

4-Hydroxy-2-methoxy-benzaldehyd wurde nach Methode H mit 1-Brombutan alkyliert. Der erhaltene Aldehyd (6,4 g) in Dioxan (100 mL) wurde mit Natriumdihydrogenphosphat (14,4 g) und Schwefelsäure (2,4 mL) versetzt und die Lösung auf 10°C gekühlt. Es wurde eine Lösung von Natriumchlorit (3,61 g) in Wasser (100 mL) zugegeben, so dass die Temperatur nicht über 10°C stieg. 15 Minuten nach beendeter Zugabe wurde Natriumsulfit (4,6 g) zugesetzt. Nach weiteren 15 Minuten wurde mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 gestellt und das Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 224,26 (C12H16O4); MS (ESI): 225 (M+H+).
Als Nebenprodukt fiel 4-Butoxy-5-chlor-2-methoxy-benzoesäure an.

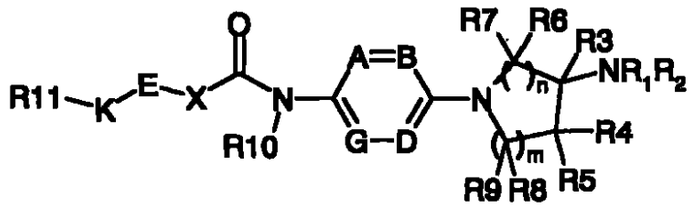
4-(1-Propoxy-ethyl)-benzoesäure

4-(1-Hydroxy-ethyl)-benzoesäuremethylester (2,0 g) gelöst in DMF (30 mL) wurde mit Propyliodid (3,8 g) versetzt und dann Natriumhydrid (50%ig in Öl, 0,53 g) zugegeben. Nach dem Ende der exothermen Reaktion wurde noch 1 Stunde

gerührt und dann vorsichtig Wasser zur Mischung gegeben. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 208,26 (C12H16O3); MS (ESI): 209 (M+H+).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$-R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_2-C_8)-Alkenyl, CO-(C_2-C_8)-Alkinyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_p$-(C_1-C_4)-alkyl, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;

	o	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
	p	0, 1, 2;
	q, r, s	unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;
	R13, R14	unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;
	R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
	R18	H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl, CO(R33);
	oder R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32	unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
	R33	ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;
	R12	OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R93), N(R82)(R83), 3-12

gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), $CO(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$(R41) und COOH enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

oder

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

	R40	H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;
	R41	(C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;
	R78, R79	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-Alkyl;
	R80, R81, R93	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenly, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;
	R82, R83	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
	oder	
	R82 und R83	optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;
	R3	H, (C_1-C_8)-Alkyl;
	R4, R5	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl;
	R6, R7, R8, R9	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl,
	oder	

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
oder
die Gruppen A und B oder die Gruppen D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest, so dass sich insgesamt ein bicyclisches System ergibt;

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47, R49
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

R84, R85 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R86 H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

x 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, CO, C≡C, eine Gruppe der Formel -(CR87R88)$_y$-, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR87R88)- durch Y ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt;

Y O, S, N(R89);

R52, R53, R54, R55, R56
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

R87, R88 unabhängig voneinander H, (C_1-C_4)-Alkyl, wobei R87 und R88 in den y Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können;

y 2, 3, 4, 5, 6;

R89 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

E 3-14 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-

Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R57 und R58, R59 und R60
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, C=C, eine Gruppe der Formel $-(CR90R91)_z-$, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR90R91)- durch Z ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt;

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

	Z	O, S, N(R92), CO, SO, SO_2;
	R90, R91	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-Alkyl, wobei R90 und R91 in den z Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können;
	z	2, 3, 4, 5, 6;
	R92	H, (C_1-C_8)-Alkyl;
	R11	H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3, SCF_3 ;
	R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
	oder	
	R72 und R73, R76 und R77	unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,

worin bedeuten

R1, R2	unabhängig voneinander H, $(C_1$-$C_8)$-Alkyl, $-(CH_2)_o-R12$, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, Aryloxy-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_3$-$C_8)$-Alkenyl, $(C_3$-$C_8)$-Alkinyl, CO-$(C_1$-$C_8)$-Alkyl, $-CO-(CH_2)_o-R12$, CO-Aryloxy-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, CO-$(C_2$-$C_8)$-Alkenyl, CO-$(C_2$-$C_8)$-Alkinyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-$S(O)_p$-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, $(C_1$-$C_8)$-Alkyl, O-$(C_1$-$C_8)$-Alkyl, $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_0$-$C_8)$-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO$(C_1$-$C_8)$-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;
o	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
p	0, 1, 2;

q, r, s	unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;
R13, R14	unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;
R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
R18	H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl, CO(R33);
R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32	unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
R33	ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;
R12	OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-

Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))$_t$(R39), CO(C(R37)(R38))$_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$(R41) und COOH enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), $N(R63)SO_2(R64)$, CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))$_v$, CO, C=C;

v 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2,

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -$(CH_2)_o$–R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o$–R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_p$-(C_1-C_4)-alkyl, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;

o 0, 1, 2, 3, 4;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3;

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t(R39)$, $CO(C(R37)(R38))_t$

(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40) und $S(O)_u$ (R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_2)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl .

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, CF_3, NO_2, OH, CN, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COO-(C_1-C_8)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, CH_2O, N(R66), (C(R69)(R70))$_v$, C=C;

v 1, 2;

R66, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R42) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2 beträgt.

5. Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

n 1 und

m 1 oder 2 bedeuten.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,

worin bedeuten:

R1, R2	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;
o	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
q, r	unabhängig voneinander 1, 2, 3;
s	0, 1, 2, 3, 4;
R13, R14	unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl, CO(R33);

oder

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$ (R39), $CO(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$ (R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder
R34 und R35
optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedrigee aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R80, R81 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
H;
oder
R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n 1

m 1 oder 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
oder
die Gruppen A und B oder D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam eine ortho-Phenyleneinheit, so dass sich insgesamt ein 1,4-bisubstituiertes Naphthalinsystem ergibt;

R42 H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -$(CR84R85)_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

R84, R85 H;

R86 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

x 0, 1, 2;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

X N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, C≡C, CH_2-CH_2, YCH_2;

Y O, S, N(R89);

R89 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R52, R53, R54, R55, R56
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

390
391

R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

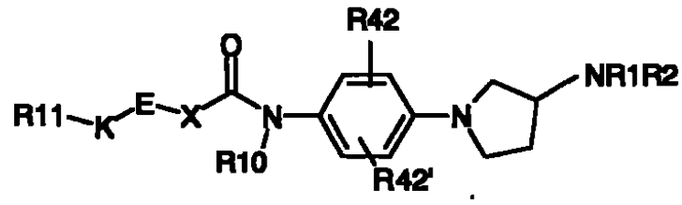
R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

7. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Formel Ia aufweisen



Ia

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$-R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3, wobei R^1 und R^2 nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind;

o 0, 1, 2, 3, 4;

q 1, 2, 3;

s 0, 1, 2;

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_2)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der 1 bis 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, CF_3, CN, Oxo, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COO(R40), CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;

R34, R35
unabhängig voneinander H, (C_1-C_4)-Alkyl;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R42, R42' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl;

R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

X N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH_2CH_2;

R52, R53, R54
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

E 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, CF_3, OH, CN, OCF_3, NO_2, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, SO_2-CH_3, CO(R65) tragen kann;

R65 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

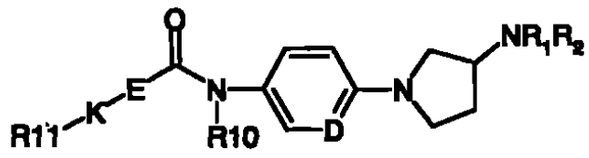
R11 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, Oxo, CO(R71), Hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Formel Ib aufweisen



(Ib)

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), O(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo,

CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_6)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3, wobei R1 und R2 nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3;

s 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_6)-Alkyl, CO(C_1-C_6)-Alkyl, CO(R33);
oder
R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl substituiert sein kann;

396
397

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), $CO(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), $S(O)_u$(R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder
R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R80, R81 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R10 H, (C1-C8)-Alkyl:

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R61, R63 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R62, R64, R65 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-; tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3, SCF_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

10. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

11. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

12. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

13. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

14. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

400
401

18. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

19. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

20. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als MCH Antagonisten.

401
452

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
26 Agosto 2004 (26.08.2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/072025 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/001342
(22) Fecha de Presentación Internacional: 13 Febrero 2004 (13.02.2004)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad:
103 06 250.5 14 Febrero 2003 (14.02.2003) DE

(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH (DE/DE); 65926 Frankfurt am Main (DE)

(72) Inventores: SCHWINK, Lothar; Am Hintertor 2, 35260 stadtallendorf (DE). STENGELIN, Siegfried; Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE). GOSSEL, Matthias; Im Lorsbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE). BÖHME, Thomas; Höngenstrasse 49, 65428 Rüsselsheim (DE). HESSLER, Gerhard; Im Langgewann 53, 65719 Hofheim (DE). STAHL, Petra; Pestalozzistrasse 16, 60385 Frankfurt (DE); GRETZKE, Dirk; Kaaulbachstrasse 57, 60596 Frankfurt (DE).

(74) Representante: ISENBRUCK, Günter; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FL, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): ARIPO patente (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

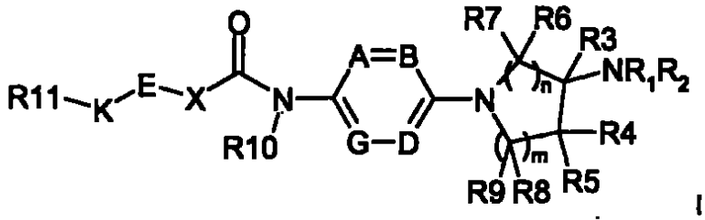
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de expirar el periodo provisto para corregir las reivindicaciones, se volverá a publicar si dichas correcciones son recibidas.

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

402
403

(54) Título: N-ARIL HETEROCICLOS SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y USO COMO MEDICAMENTOS



I

(57) Extracto: La invención se relaciona con n-aril heterociclos y las sales fisiológicamente aceptables y sus derivados fisiológicamente funcionales. Los compuestos de la fórmula (I) donde los grupos tienen los significados dados, los N-óxidos y las sales fisiológicamente aceptables y los métodos para su producción se divulgan. Los compuestos son adecuados como anoréxicos por ejemplo.

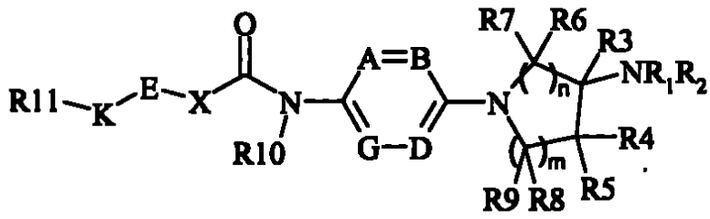
N-Arilheterociclos sustituidos, procedimientos para su preparación, y su empleo como medicamentos

La invención se refiere a N-arilheterociclos sustituidos, así como a sus sales fisiológicamente tolerables y derivados fisiológicamente funcionales.

En el estado de la técnica han sido descritos ya compuestos con actividad farmacológica, similares en su estructura global a los N-arilheterociclos aquí descritos. Así, por ejemplo, el documento WO 00/35454 describe fenilpiperidinas y fenilpirrolidinas sustituidas con ureido, como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. En el documento WO 02/042271 se proponen fenilpirrolidinas sustituidas con acilamido en el tratamiento de la diabetes, la obesidad y enfermedades del metabolismo lipídico.

La invención tiene por misión poner a disposición compuestos que originen una reducción de peso en animales mamíferos, y que sean adecuados para la prevención y tratamiento de la obesidad y la diabetes.

La invención se refiere, por lo tanto, a compuestos de fórmula I,



I

en la cual

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_0$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), ariloxi-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, CO-(alquilo C_1-C_8),

-CO-$(CH_2)_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquenilo C_2-C_8), CO-(alquinilo C_2-C_8), COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(alquil C_1-C_4)-$S(O)_p$-(alquilo C_1-C_4), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico con 4 a 10 eslabones, el cual puede contener, además del átomo de nitrógeno, 0 a 4 heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;

o significa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p significa 0, 1, 2;

q, r, s significan, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que contiene 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

o bien

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí, y opcionalmente junto con

el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones, el cual puede contener, además del átomo de nitrógeno, aún 0-1 heteroátomos adicionales, del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales, del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), COO(R80), CON(R81)(R93), N(R82)(R83), anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener otros sustituyentes tales como F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), (alquinilo C_2-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, (alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO$(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$ (R41) y COOH;

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, (alquilo C_1-C_8);

o bien

R34 y R35
significan, de manera opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones, el cual puede contener, además del átomo de nitrógeno, aún 0-1 heteroátomos adicionales, del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y puede estar sustituido, de manera opcional, con

1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales, del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales, del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), OH, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4);

R80, R81, R93 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R82, R83 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

o bien

R82 y R83 significan, de manera opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones, el cual puede contener, además del átomo de nitrógeno, aún 0-1 heteroátomos adicionales, del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y estar sustituido de manera opcional con 1-2 grupos oxo;

R3 significa H, alquilo C_1-C_6;

R4, R5 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6);

R6, R7, R8, R9
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8,

o bien

R6 y R7, R8 y R9
significan, de manera independiente entre sí, oxo opcional;

n, m valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2;

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N, C(R42);
o bien
los grupos A y B, o bien los grupos D y G son en cada caso C(R42) y forman conjuntamente un radical carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, de manera tal que en conjunto resulta un sistema bicíclico;

R42 significa H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51), -$(CR84R85)_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47, R49
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R43 y R44, R45 y R46
significan, de manera independiente entre sí, y de manera opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

R84, R85 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R86 significa H, alquilo C_1-C_6, arilo;

x vale 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6;

X significa N(R52), O, un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, CO, C≡C, un grupo de fórmula $-(CR87R88)_Y-$, en donde uno o varios grupos -(CR87R88)- pueden haber sido reemplazados por Y, resultando un radical químicamente con sentido;

Y significa O, S, N(R89);

R52, R53, R54, R55, R56
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8

R87, R88 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_4, pudiendo tener R87 y R88 en los grupos "y", en cada caso, los mismos significados o significados diferentes;

y vale 2, 3, 4, 5, 6;

R89 significa H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular bivalente, carbo- o heterocíclica, de 3-14 eslabones, con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo,

S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65), y puede ser mono- o bicíclico;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R57 y R58, R59 y R60
significan, de manera independiente entre sí, y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, C=C, un grupo de fórmula $-(CR90R91)_z-$, en donde uno o varios grupos -(CR90R91)- pueden haber sido reemplazados por Z, resultando un radical químicamente con sentido;

v vale 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

Z significa O, S, N(R92), CO, SO, SO_2;

R90, R91 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), hidroxi, (alquilo C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), pudiendo tener R90 y R91 en los grupos "z", en cada caso, los mismos significados o significados diferentes;

z vale 2, 3, 4, 5, 6;

410
411

R92 significa H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar sustituido el sistema anular, de manera adicional, con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3, SCF_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

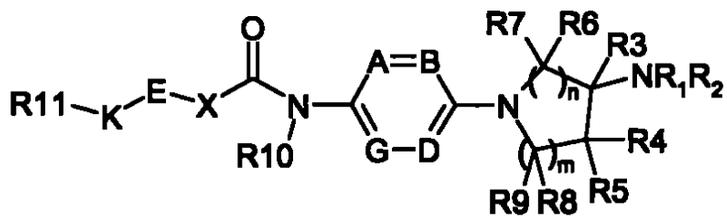
o bien

R72 y R73, R76 y R77
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 hetero-átomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre; o bien

E, K y R11 forman conjuntamente un triciclo, pudiendo ser los anillos, de manera independiente entre sí, saturados, parcialmente saturados o insaturados, y pudiendo contener en cada caso 3 – 8 átomos en el anillo;

sus N-óxidos y sus sales fisiológicamente tolerables.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere, por tanto, a compuestos de fórmula I,



I

en la cual

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), ariloxi-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-$(CH_2)_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquenilo C_2-C_8), CO-(alquinilo C_2-C_8), COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(alquilo C_1-C_4)-$S(O)_p$-(alquilo C_1-C_4), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquileno C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;

o vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p vale 0, 1, 2;

q, r, s valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar sustituido con F, Cl,

Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$ (R39), $CO(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$ (R41) y COOH;

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R34 y R35	significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo;
R36, R39	significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);
R40	significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;
R41	significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);
R3	significa H, alquilo C_1-C_6;
R4, R5	significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6);
R6, R7, R8, R9	significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;
R6 y R7, R8 y R9	significan, de manera independiente entre sí, y opcionalmente, oxo;
n, m	valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2;
A, B, D, G	significan, de manera independiente entre sí, N, C(R42);

R42 significa H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R43 y R44, R45 y R46
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6;

X significa N(R52), O, un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular bivalente carbo- o heterocíclica de 3-8 eslabones, con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65), y que puede ser mono- o

bicíclica;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R57 y R58, R59 y R60
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C;

v vale 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R72 y R73, R76 y R77
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el

átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre; o bien

E, K y R11 forman conjuntamente un triciclo, pudiendo ser los anillos, de manera independiente entre sí, saturados, parcialmente saturados o insaturados, y pudiendo contener en cada caso 3 – 8 átomos en el anillo;

y sus sales fisiológicamente tolerables.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I, en forma de sus racematos, mezclas enriquecidas en enantiómeros, y enantiómeros puros, así como a sus diastereómeros y mezclas de los mismos.

Los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo de los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86, R87, R88, R89, R90, R91, R92 y R93 pueden ser tanto de cadena lineal como ramificados, o bien, opcionalmente halogenados.

Se entiende por "arilo", en especial, un grupo fenilo o un grupo naftilo.

Se entiende por "triciclos" estructuras con 3 anillos que están unidos entre sí a través de más de un enlace. Son ejemplos de tales sistemas los sistemas condensados con 3 anillos y los espirociclos con sistema con sistema anular condensado a los mismos.

En caso de que R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formen un anillo, este anillo puede estar sustituido con uno o varios de los sustituyentes mencionados.

Dentro de la estructura anular carbo- o heterocíclica bivalente E están comprendidas también estructuras que están enlazadas a través de un mismo átomo con

los dos grupos vecinos K y X.

A causa de su elevada solubilidad en agua, en comparación con los compuestos de partida o de base, las sales farmacéuticamente tolerables son especialmente apropiadas para aplicaciones medicinales. Estas sales deben contener un anión o catión farmacéuticamente tolerable. Son sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables, adecuadas, de los compuestos de acuerdo con la invención, sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico, ácido sulfónico y ácido sulfúrico, así como ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluensulfónico, ácido tartárico y ácido trifluoroacético. Para fines medicinales se emplea de manera especialmente preferida la sal de cloruro. Son sales básicas farmacéuticamente tolerables, adecuadas, sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metal alcalinotérreo (tales como sales de magnesio y sales de calcio).

Las sales con un anión no farmacéuticamente tolerable pertenecen asimismo al alcance de la invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente tolerables y/o para el empleo en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo aplicaciones *in vitro*.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" utilizada en la presente memoria, hace referencia a cualquier derivado fisiológicamente tolerable de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo un éster que es capaz, tras haber sido administrado a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, de formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen también profármacos de los compuestos de la invención. Estos profármacos pueden ser metabolizados *in vivo* para proporcionar un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden tener actividad por sí mismos, o no tenerla.

Los compuestos de la invención pueden presentarse también en diversas formas polimórficas, por ejemplo como formas amorfas y formas polimórficas cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al alcance de la invención, y constituyen un aspecto adicional de la invención.

Todas las referencias que se hagan en lo sucesivo a "compuesto o compuestos de fórmula (I)" se refieren a un compuesto o a compuestos de fórmula (I) tal como ha sido descrita antes, y a las sales, solvatos y derivados fisológicamente funcionales de los mismos, tal como han sido descritos en la presente memoria.

Radicales o sustituyentes que puedan aparecer varias veces en los compuestos de fórmula I, pueden tener todos ellos, de manera independiente entre sí, los significados que se han indicado, y pueden ser iguales o diferentes.

En una forma de realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,

en la cual

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquilo C_1-C_8), $-CO-(CH_2)_o$-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(alquilo C_1-C_4)-$S(O)_p$-(alquilo C_1-C_4), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular heterocíclico sustituido adicionalmente con F, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3, en donde preferentemente R1 y R2 no significan simultáneamente H, y R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno, preferentemente no representan un radical morfolino;

o vale 0, 1, 2, 3, 4;

p vale 0, 1, 2;

q, r, s valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2, 3, preferentemente q, s valen, de manera independiente entre sí, 1, 2, 3, y r vale 0, 1, 2, 3;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener un heteroátomo adicional, del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, CF_3, CN, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, O-(alquileno C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))$_t$ (R39), CO(C(R37)(R38))$_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40) y S(O)$_u$ (R41), estando excluido, en una forma de realización preferida, el sustituyente O-(alquilo C_1-C_6)si el anillo de 3-12 eslabones

420
421

significa fenilo;

t vale 0, 1, 2, 3, 4;

u vale 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R34 y R35 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y puede estar sustituido opcionalmente con 1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R3 significa H, alquilo C_1-C_6;

R4, R5 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6);

R6, R7, R8, R9
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R6 y R7, R8 y R9
significan, de manera independiente entre sí, y opcionalmente, oxo;

n, m valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2, preferentemente m vale 0, 1, 2, y n vale 1;

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N, C(R42);

R42 significa H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, (alquilen C_0-C_2)-arilo, O-(alquilen C_0-C_2)-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

R43 y R44, R45 y R46
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8;

X significa N(R52), O, un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular bivalente, carbo- o heterocíclica, de 3-8 eslabones, con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, CF_3, NO_2, OH, CN, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo,

O-(alquilen C_0-C_8)arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65), y que puede ser mono- o bicíclico; preferentemente el grupo E no presenta, en posición orto con respecto al punto de unión de X, ningún sustituyente del grupo de (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo y N(R57)(R58), en donde R57 y R58, junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 - 6 eslabones; de manera especialmente preferente E es monocíclico;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R57 y R58, R59 y R60
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, preferentemente no siendo R59 y R60, de manera simultánea, iguales a H;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, CH_2O, N(R66), $(C(R69)(R70))_v$, C≡C, OCH_2, CON(R68), preferentemente un enlace, O, CH_2O, $((CR69)(R70))_v$, C≡C, N(R66);

v vale 1, 2;

R66, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi

C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3; preferentemente R11 no es COO(R74);

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R72 y R73, R76 y R77
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones, el cual, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula I, en la cual

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N ó C(R42), y el número total de átomos de nitrógeno en este anillo asciende preferentemente a 0-2, preferentemente 0 ó 1.

Son muy especialmente preferidos los compuestos de fórmula I, en la cual

n vale 1 y

m vale 1 ó 2.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula I, en la cual

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N ó C(R42), y el número total de átomos de nitrógeno en este anillo asciende a 0-2, preferentemente 0 ó 1;

n vale 1, y

m vale 1 ó 2.

En una forma de realización adicional preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,

en la cual:

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquenilo C_3-C_8), CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4), COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones el cual, además del átomo de nitrógeno puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, CF_3, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;
con preferencia, y de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono- o bicíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular heterocíclico sustituido adicionalmente con F, Cl, CF_3, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R26), hidroxi, N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;
de manera especialmente preferente, e independientemente entre sí, H, (alquilo C_1-C_8), -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$ –R12, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono- o bicíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno y nitrógeno, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, alquilo C_1-C_6, (alcoxi

C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), oxo, CO(R26), hidroxi, N(R31)(R32);

o vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; preferentemente 0, 1, 2, 3, 4; de manera especialmente preferente 0, 1, 2, 3;

q, r valen, de manera independiente entre sí, 1, 2, 3; preferentemente q vale 1 ó 2;

s vale 0, 1, 2, 3, 4; preferentemente 0, 1, 2, 3; de manera especialmente preferente 0, 1, 2;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un anillo de fenilo, que puede contener 0-1 átomos de nitrógeno;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33); preferentemente H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6); de manera especialmente preferente H, alquilo C_1-C_6;

o bien

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre; preferentemente el anillo es pirrolidina, piperidina, N-metilpiperazina, morfolina;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), COO(R80), CON(R81)(R82), anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, (alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$ (R39), $CO(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$(R41);
preferentemente OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, anillo mono- o bicíclico de 3-10 eslabones, que puede contener 1-3 heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-10 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_2)-arilo, N(R34)(R35), CO(alquilo C_1-C_6);
de manera especialmente preferente OH, O-(alquilo C_1-C_6), anillo mono- o bicíclico de 3-10 eslabones, que puede contener 1-2 heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-10 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6);

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2; preferentemente 0 ó 2; de manera especialmente preferente 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R34 y R35 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), OH, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4);

R80, R81 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R3 significa H, alquilo C_1-C_6; preferentemente H;

R4, R5 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6); con preferencia y de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6); de manera especialmente preferente e independientemente entre sí H, OH, O-(alquilo C_1-C_6);

R6, R7, R8, R9
significan H;

o bien

R6 y R7, R8 y R9
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente, oxo;

preferentemente,
R6, R7, R8, R9 son H;

n vale 1

m vale 1 ó 2; preferentemente 1;

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N, C(R42);
o bien
los grupos A y B o D y G son en cada caso C(R42) y forman conjuntamente una unidad orto-fenileno, de manera tal que en conjunto se origina un sistema de naftaleno 1,4-disustituido;
preferentemente,
B es N, C(R42); y es A, D, G C(R42);
de manera especialmente preferente
A, B, D, G son C(R42);

R42 significa H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);
preferentemente H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);
de manera especialmente preferente H, F, Cl, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien
R43 y R44, R45 y R46
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo; con preferencia, y de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

429
430

R84, R85 significa H;

R86 H, alquilo C_1-C_6;

x vale 0, 1, 2; preferentemente 0, 1; de manera especialmente preferente 1;

R10 H, alquilo C_1-C_8;

X N(R52), un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, C≡C, CH_2-CH_2, YCH_2; preferentemente N(R52), un enlace, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2; de manera especialmente preferente un enlace, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;

Y O, S, N(R89);

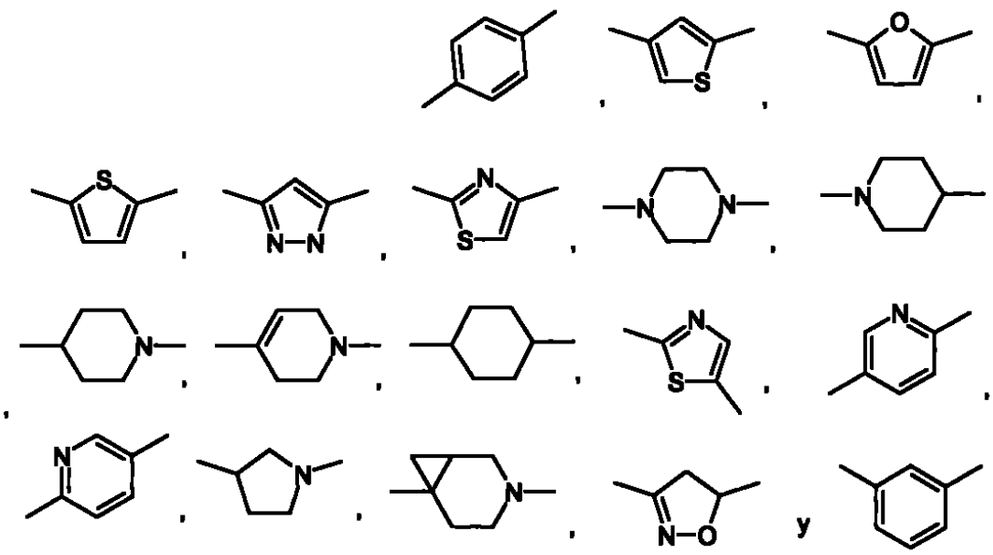
R89 significa H, alquilo C1-C8;

R52, R53, R54, R55, R56
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8);

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica bivalente de 3-8 eslabones con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) y puede ser mono- o bicíclica;
preferentemente una estructura anular bivalente carbo- o heterocíclica de 5-7 eslabones con 0-3 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente porta sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), CO(R65) y que puede ser mono- o bicíclico;
de manera especialmente preferente una estructura anular bivalente

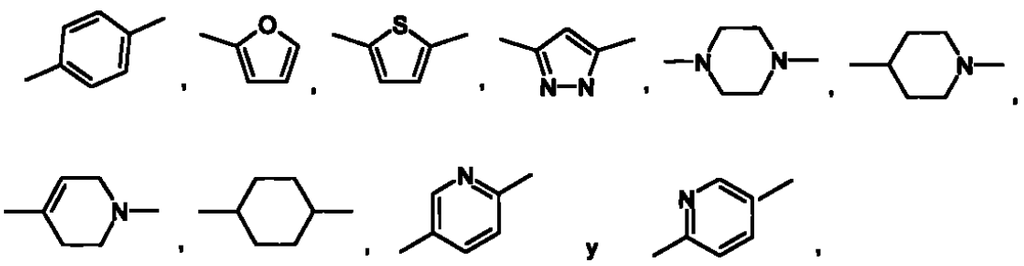
carbo- o heterocíclica de 5-7 eslabones con 0-2 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65)

por ejemplo si E está seleccionado del grupo compuesto por



puede portar los sustituyentes opcionales del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

preferentemente



que opcionalmente pueden portar los sustituyentes antes mencionados;

R57, R58, R61, R63

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R62, R64, R65

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo; con preferencia, y de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2; preferentemente un enlace, O, OCH_2, CH_2O, N(R66), CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, SCH_2; de manera especialmente preferente un enlace, O, OCH_2, CH_2O, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C;

v vale 1, 2, 3, 4; preferentemente 1, 2, 3; de manera especialmente preferente 1,2;

R66, R67, R68, R69, R70

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, un anillo *mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo* C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), *CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO*(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3; *preferentemente* alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), un anillo *mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo* C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R71), *CON(R72)(R73), hidroxi, N(R75)CO*(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3; *de manera especialmente preferente* alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), *un anillo mono- o bicíclico de 3 a 10 eslabones, que*

puede contener 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), oxo, CO(R71), *CON(R72)(R73), N(R75)CO*(alquilo C_1-C_6), ó SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R72 y R73, R76 y R77

significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), *oxígeno y azufre; o bien*

sus N-óxidos y sus sales fisiológicamente tolerables.

En otra forma de realización preferida, A, B, G y D de la fórmula I significan CH ó:

Si E significa 1,4-fenileno, A, B, G y D tienen preferentemente además los significados indicados en la siguiente Tabla I:

Tabla I:

A	B	G	D
N	CH	CH	CH
CH	N	CH	CH
C-Cl	N	CH	CH
C-F	CH	C-F	CH
CH	CH	C-F	CH
CH	C-F	CH	CH
CH	CH	CH	CF
CH	C-Br	CH	CH
CH	CH	C-Br	CH
CH	C-Cl	CH	CH

A	B	G	D
CH	CH	C-Cl	CH
CH	CH	C-CN	CH
CH	CH	CH	C-CN
CH	CH	C-CH_3	CH
CH	CH	CH	C-CH_3
CH	CH	C-CF_3	CH
CH	CH	CH	C-CF_3
CH	CH	CH	CH_2OH
CH	C-F	CH	C-F
CH	C-F	C-F	CH
CH	CH	C-F	C-F
CH	CH	C-F	C-Cl
CH	CH	C-Cl	C-CN
CH	C-CH_3	C-Cl	CH
CH	N	CH	C-CH_3
CH	C-CH_3	CH	N
CH	N	C-CH_3	CH
CH	CH		

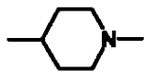
Si E significa  , A, B, G y D tienen preferentemente además los significados indicados en la siguiente Tabla II:

Tabla II:

A	B	G	D
CH	C-CH_3	CH	CH
CH	C-F	CH	CH
CH	CH	C-CH_3	CH
CH	CH	C-F	CH
CH	N	CH	CH
CH	CH	CH	N
C-F	CH	C-F	CH

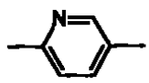
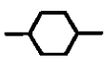
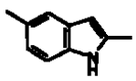
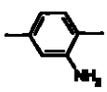
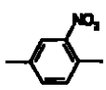
Si E significa  , A, B, G y D tienen preferentemente además los significados indicados en la siguiente Tabla III.

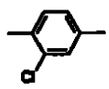
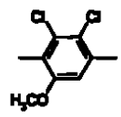
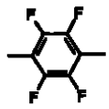
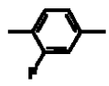
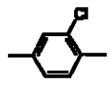
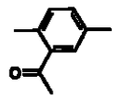
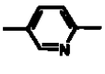
Tabla III:

A	B	G	D
CH	CH	C-F	CH
CH	N	CH	CH
CH	CH	CH	N

En la Tabla IV se indican otras combinaciones preferidas para E y A, B, G y D.

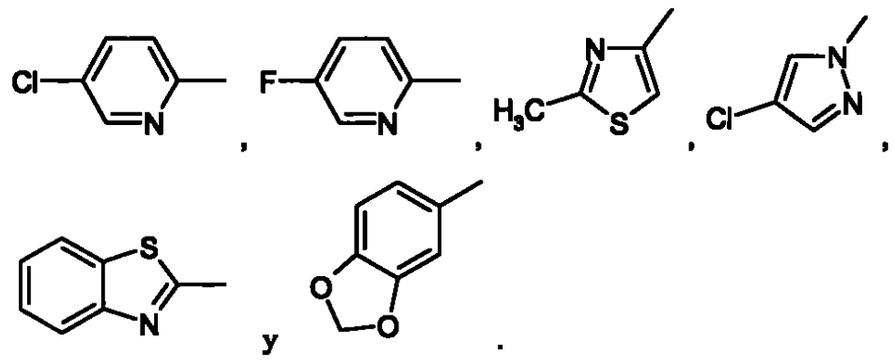
Tabla IV:

E	A	B	G	D
	CH	C-F	CH	CH
	CH	CH	C-F	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	CF	CH	CH
	CH	CF	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH

E	A	B	G	D
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH
	CH	C-F	CH	CH

En una forma de realización especialmente preferida, los radicales R11, K, X y E de la fórmula I tienen uno de los siguientes significados:

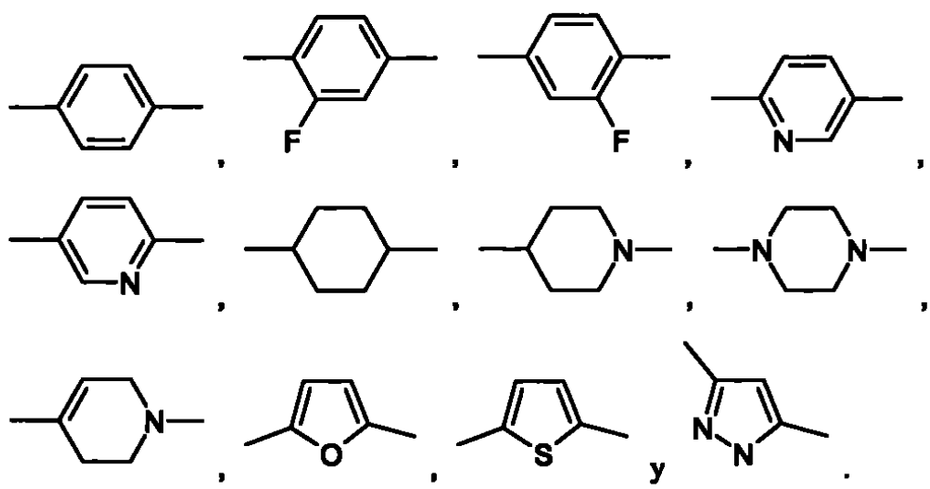
R11 está preferentemente seleccionado del grupo compuesto por:
n-propilo, n-butilo, iso-butilo, iso-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohex-(1)-enilo, fenilo, p-fluorofenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-tolilo, p-metoxifenilo, p-trifluorometilfenilo, p-metiltiofenilo, o-fluorofenilo, o-clorofenilo, o-cianofenilo, m-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 2-nitro-4-metilfenilo, 2-amino-4-metilfenilo,



K está preferentemente seleccionado del grupo compuesto por: -O-, enlace, C≡C, CH_2, CH_2O, CONH, OCH_2, CO, SCH_2 y $(CH_2)_2O$.

X está preferentemente seleccionado del grupo compuesto por enlace, NH y CH_2.

E está preferentemente seleccionado del grupo compuesto por:

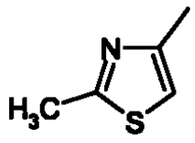


A continuación se indican combinaciones preferidas de R11, K, X y E:

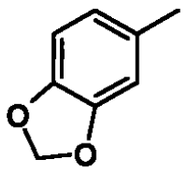
Si K y X significan en cada caso un enlace, E y R11 tienen, de manera especialmen-

te preferente, los siguientes significados:

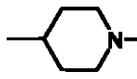
- Si E es 1,4-fenileno, R11 está seleccionado del grupo compuesto por: ciclohexilo, p-tolilo, p-fluorofenilo, o-fluorofenilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo, o-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, o-cianofenilo,

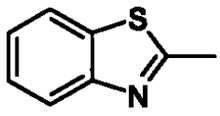


y



.

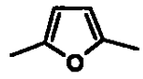
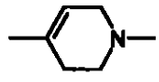
- Si E es  , R11 está seleccionado del grupo compuesto por: p-clorofenilo, p-tolilo, p-fluorofenilo, p-metoxifenilo, p-trifluorometilfenilo, o-fluorofenilo, fenilo y



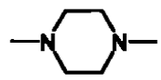
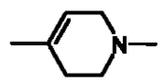
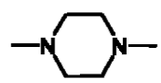
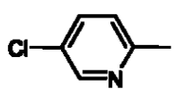
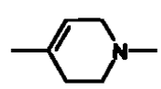
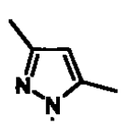
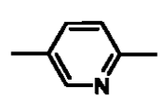
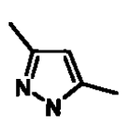
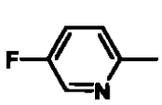
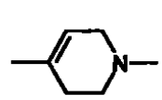
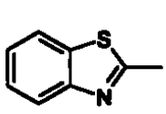
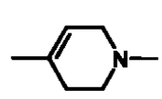
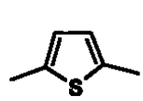
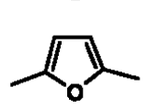
.

En la Tabla V se indican otras combinaciones de E y R11 para el caso en que K y X signifiquen en cada caso un enlace:

Tabla V:

R11	E
p-clorofenilo	1,4-ciclohexileno
2-nitro-4-metilfenilo	
p-clorofenilo	

.

R11	E
p-bromofenilo	
p-fluorofenilo	
p-clorofenilo	
	
p-tolilo	
n-butilo	
p-clorofenilo	
	
	
p-metiltiofenilo	
2-amino-4-metilfenilo	

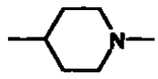
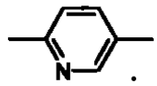
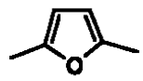
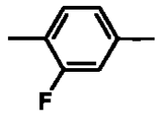
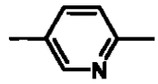
Si K es -O- y X significa un enlace, NH ó CH_2, E y R11 tienen de manera especialmente preferente los siguientes significados:

- Si E es 1,4-fenileno, R11 está seleccionado del grupo compuesto por:

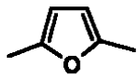
fenilo, ciclopentilo, n-butilo, iso-butilo, iso-pentilo, 2,4-difluorofenilo y p-fluorofenilo.

En la Tabla VI se indican otras combinaciones de E y R11 para el caso en que K sea -O- y X signifique un enlace, NH ó CH_2:

Tabla VI:

R11	E
fenilo	
ciclopentilo	
fenilo	
n-butilo	
n-butilo	

Si K es C≡C y X es un enlace, E y R11 tienen de manera especialmente preferente los siguientes significados:

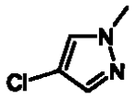
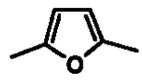
- Si E es  , R11 está seleccionado del grupo compuesto por:

  fenilo, p-fluorofenilo y p-clorofenilo.

Si K es CH_2 y X es un enlace, E y R11 tienen de manera especialmente preferen-

te los siguientes significados indicados en la Tabla VII:

Tabla VII:

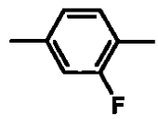
R11	E
fenilo	1,4-fenileno
	1,4-fenileno
p-clorofenilo	

Si K es CH_2O y X es un enlace, E y R11 tienen de manera especialmente preferente los siguientes significados:

- Si E es 1,4-fenileno, R11 está seleccionado del grupo compuesto por: fenilo, ciclopropil y ciclohexilo.

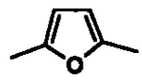
Si K es CONH y X es un enlace, E y R11 tienen de manera especialmente preferente los siguientes significados indicados en la Tabla VIII:

Tabla VIII:

R11	E
ciclopentilo	1,4-fenileno
ciclohex-(1)-enilo	1,4-fenileno
ciclopentilo	

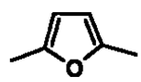
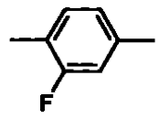
Si K es OCH_2 y X es un enlace, E y R11 tienen de manera especialmente preferente los siguientes significados indicados en la Tabla IX:

Tabla IX:

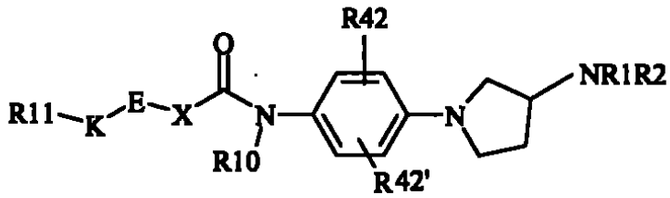
R11	E
o-clorofenilo	
p-tolilo	1,4-fenileno
n-propilo	1,4-fenileno
ciclobutilo	1,4-fenileno

Por otra parte, son especialmente preferidas, además de las combinaciones antes mencionadas, las siguientes combinaciones de R11, K y E indicadas en la Tabla X, siendo X, de manera muy especialmente preferente, un enlace:

Tabla X:

R11	K	E
o-fluorofenilo	CO	
fenilo	SCH_2	1,4-fenileno
ciclopropilo	$(CH_2)_2O$	

En una forma de realización muy especialmente preferida, los compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ia



Ia

en la cual los radicales R1, R2, R10, R11, R42, y los grupos X, E, K tienen los significados antes indicados y R42' está definido como R42, pudiendo ser R42 y R42' en los compuestos de fórmula Ia iguales o diferentes, o bien sus N-óxidos, y sus sales fisiológicamente tolerables.

En una forma de realización preferida de la invención, los radicales R1, R2, R10, R11, R42, R42' y los grupos X, E, K tienen los siguientes significados:

R1, R2	significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10-eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular heterocíclico sustituido adicionalmente con F, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, N(R31)(R32) ó SO_2CH_3; no siendo ambos R^1 y R^2, de manera simultánea, CO(R26), preferentemente H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono- o bicíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno y nitrógeno, pudiendo estar el sistema anular heterocíclico sustituido adicionalmente con F, alquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), oxo, CO(R26), hidroxi, N(R31)(R32);
o	vale 0, 1, 2, 3, 4, preferentemente 0, 1, 2, 3;
q	vale 1, 2, 3, preferentemente 1 ó 2;

s vale 0, 1, 2;

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

o bien
R17 y R18, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, preferentemente el anillo es un anillo de pirrolidina, piperidina, N-metilpiperazina, morfolina;

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_2)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener 1 a 3 heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, OH, CF_3, CN, Oxo, alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_2)-arilo, N(R34)(R35), COO(R40), CO(alquilo C_1-C_6),
preferentemente OH, O-(alquilo C_1-C_6), anillo mono- o bicíclico de 3-10 eslabones que puede contener 1-2 heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-10 puede contener sustituyentes adicionales tales como F, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6);

R34, R35 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_4;

R40 significa H, alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_2)-arilo;

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), OH, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4);

R42, R42' significan, de manera independiente entre sí, H, F, Cl, Br, CF_3, CN, (alquilo C_1-C_6);

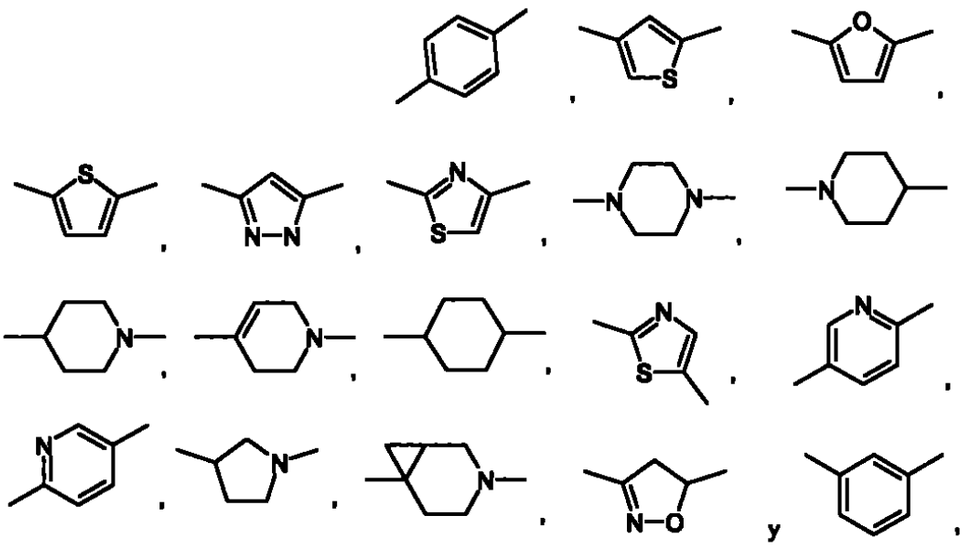
R10 significa H, alquilo C_1-C_8;

X significa N(R52), un enlace, C=C, C(R53)(R54), CH_2CH_2;

R52, R53, R54
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

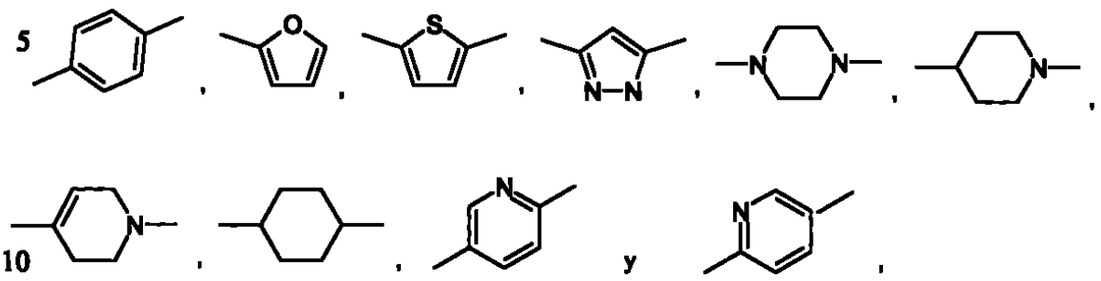
E significa una estructura anular bivalente carbo- o heterocíclica de 5-7 eslabones con 0-3 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, CF_3, OH, CN, OCF_3, NO_2, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, SO_2-CH_3, CO(R65);

preferentemente una estructura anular bivalente carbo- o heterocíclica de 5-7 eslabones con 0-2 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de, H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65),
E está seleccionado, por ejemplo, del grupo compuesto por



y

que opcionalmente pueden portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);
preferentemente



que opcionalmente pueden portar los sustituyentes antes mencionados;

R65 significa H, alquilo C_1-C_8;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2; preferentemente un enlace, O, OCH_2, CH_2O, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, de manera especialmente preferente CH_2, CO, C≡C;

v vale 1, 2, 3, preferentemente
1, 2;

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), un anillo mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10-eslabones que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), oxo, CO(R71), hidroxi, N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), ó SO_2CH_3;
preferentemente alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), un anillo mono- o bicíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN,

alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), ó SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R72 y R73, R76 y R77

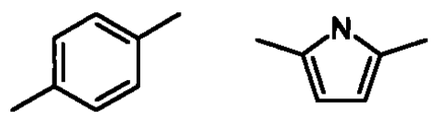
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre.

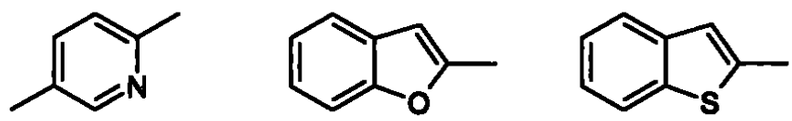
En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ia,

en la cual

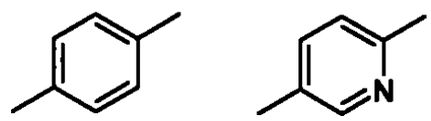
X significa CH_2CH_2, N(R52), CH_2, OCH_2, SCH_2, CH=CH, preferentemente CH_2CH_2, CH=CH;

E significa





, preferentemente



;

K significa un enlace, O ó C(R69)(R70);

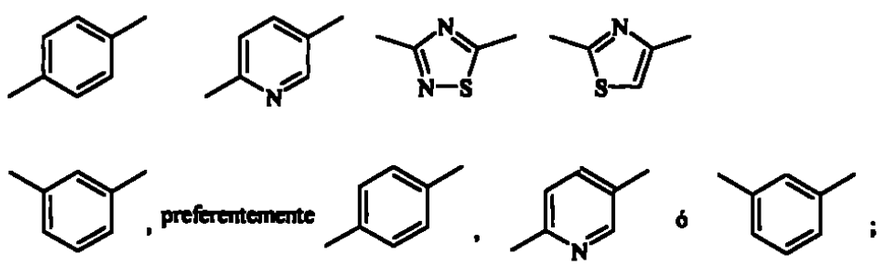
y los restantes símbolos R1, R2, R10, R11, R42, R42', R52, R69 y R70 tienen los significados antes indicados en relación con la definición de los radicales del compuesto de fórmula Ia.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ia

en la cual

X significa N(R52), preferentemente NH, ó C(R53)(R54);

E significa



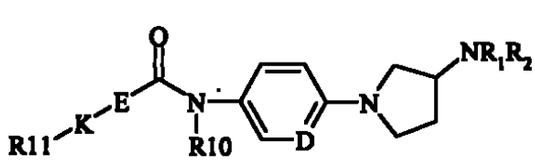
, preferentemente

;

K significa un enlace, O ó C(R69)(R70), preferentemente 0;
preferentemente O

y los restantes símbolos R1, R2, R10, R11, R42, R42',R52, R53, R54, R69 y R70 tienen los significados antes indicados en relación con la definición de los radicales del compuesto de fórmula Ia.

En otra forma de realización especialmente preferida, los compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ib



(Ib)

en la cual los radicales R1, R2, R10 y R11 y los grupos E y D tienen los significados antes indicados, o sus N-óxidos, y sus sales fisiológicamente tolerables.

En una forma de realización preferida, los radicales R1, R2, R10 y R11 y los grupos E y D tienen los siguientes significados:

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4), COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, CF_3, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3, no siendo R1 y R2 ambos, de manera simultánea, CO(R26);

preferentemente, y de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono- o bicíclico de 4 a 10-eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, CF_3, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, hidroxi, N(R31)(R32) ó SO_2CH_3, no siendo R1 y R2 ambos, de manera simultánea, CO-(alquilo C_1-C_8);

de manera especialmente preferente, e independientemente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono- o bicíclico de 4 a 10 eslabones que, además del

		átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo de oxígeno y nitrógeno, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, alquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), oxo, CO(alquilo C_1-C_8), hidroxi, N(R31)(R32), no siendo R1 y R2 ambos, de manera simultánea, CO(alquilo C_1-C_8);
	o	vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; preferentemente 0, 1, 2, 3, 4; de manera especialmente preferente 0, 1, 2, 3;
	q, r	valen, de manera independiente entre sí 1, 2, 3; preferentemente q vale 1 ó 2;
	s	valen 0, 1, 2, 3, 4; preferentemente 0, 1, 2, 3; de manera especialmente preferente 0, 1, 2;
	R13, R14	significan, de manera independiente entre sí, un anillo de fenilo, que puede contener 0-1 átomos de nitrógeno;
	R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32	significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;
	R18	significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33); preferentemente H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6); de manera especialmente preferente H, alquilo C_1-C_6; .
	o bien	
	R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32	significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre; preferentemente el anillo es pirrolidina, piperidina, N-metilpiperazina, morfolina;
	R33	significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de nitrógeno, oxígeno y

azufre y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), COO(R80), CON(R81)(R82), anillo mono-, bi- o spirocíclico de 3-12 eslabones que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, (alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), CO$(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$(R41);
preferentemente OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, anillo mono- o bicíclico de 3-10 eslabones, que puede contener 1-3 heteroátomos del grupo de N, O y S , y el anillo de 3-10 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilo C_1-C_6), (alquilen C_0-C_2)-arilo, N(R34)(R35), CO(alquilo C_1-C_6);
de manera especialmente preferente OH, O-(alquilo C_1-C_6), anillo mono- o bicíclico de 3-10 eslabones, que puede contener 1-2 heteroátomos del grupo de N, O y S y el anillo de 3-10 puede contener sustituyentes adicionales tales como F, OH, oxo, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6);

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2; preferentemente 0 ó 2; de manera especialmente preferente 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R34 y R35
significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y que opcionalmente puede estar sustituido con 1-2

grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), OH, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4);

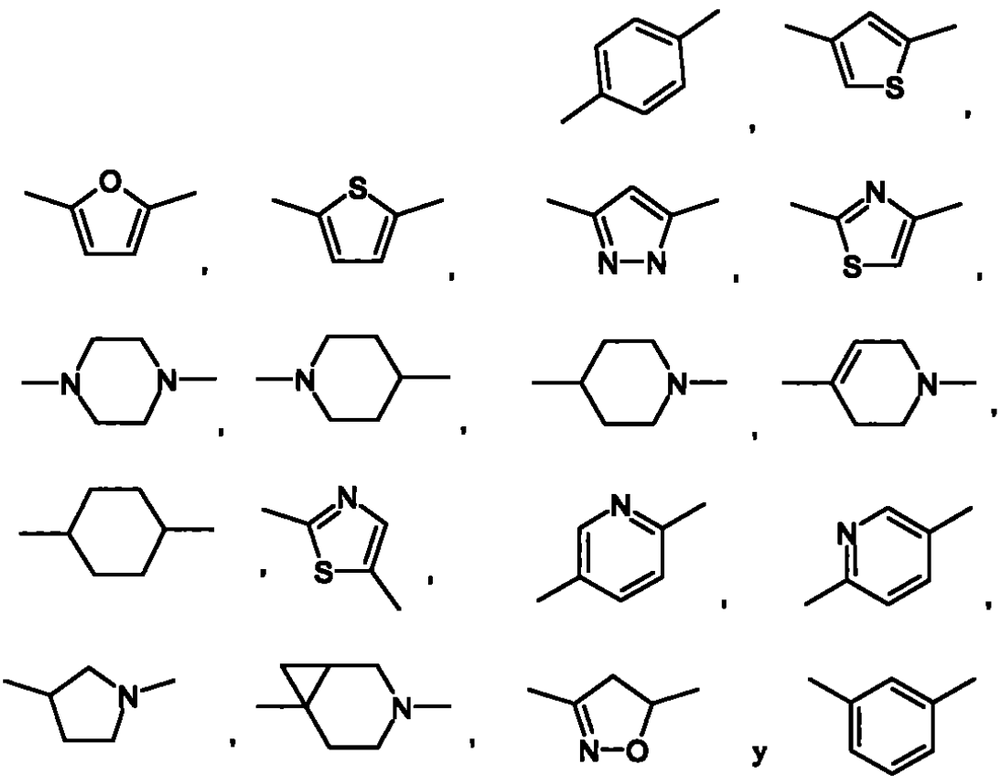
R80, R81 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica bivalente de 3-8 eslabones, con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, O-(cicloalquilo C_3-C_8), (cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) y que puede ser mono- o bicíclica;
preferentemente una estructura anular carbo- o heterocíclica bivalente de 5-7 eslabones, con 0-3 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), CO(R65) y que puede ser mono- o bicíclica;

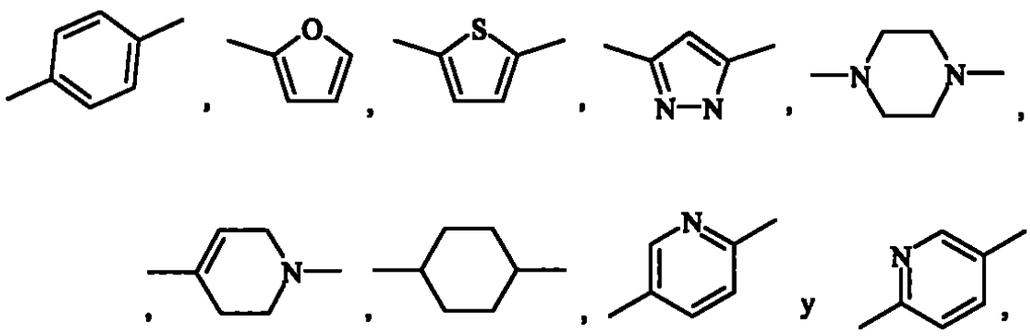
de manera especialmente preferente una estructura anular carbo- o heterocíclica bivalente de 5-7 eslabones, con 0-2 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

E está seleccionado, por ejemplo, del grupo compuesto por



que opcionalmente pueden portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

preferentemente



que opcionalmente pueden portar los sustituyentes antes mencionados;

R57, R58, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo; preferentemente, y de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2; preferentemente un enlace, O, OCH_2, CH_2O, N(R66), CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2; de manera especialmente preferente un enlace, O, OCH_2, CH_2O, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C;

v vale 1, 2, 3, 4; preferentemente 1, 2, 3; de manera especialmente preferente 1,2;

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, (C_1-C_8)-Alquil;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10 es-

454
2155

labonea, que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó $SO_2CH_3SCF_3$;

preferentemente alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), un anillo mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3;

de manera especialmente preferente alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), un anillo mono- o bicíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6) ó SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R72 y R73, R76 y R77

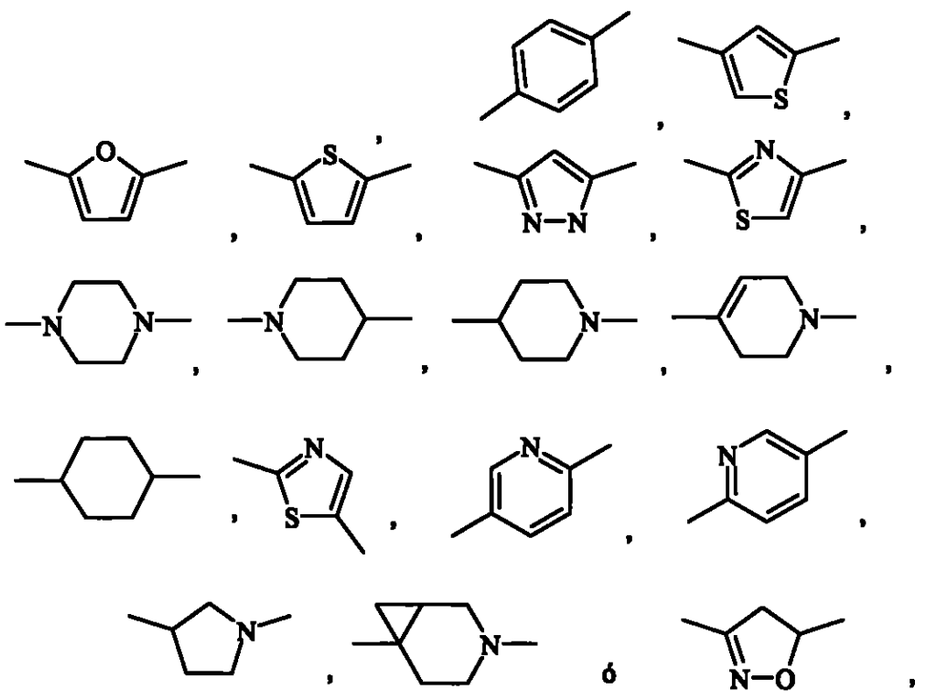
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ib

en la cual

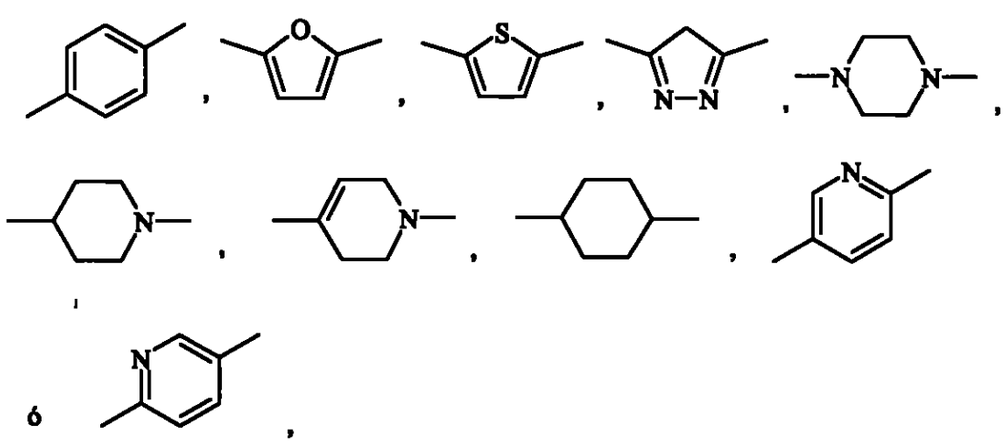
X significa un enlace,

E significa



pudiendo portar opcionalmente los grupos antes mencionados sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

E significa preferentemente



en donde los grupos pueden portar los sustituyentes antes mencionados;

K significa un enlace; y

los restantes radicales R1, R2, R10 y R11 y el grupo D tienen los significados antes indicados en relación con la definición de los radicales del compuesto de fórmula Ib.

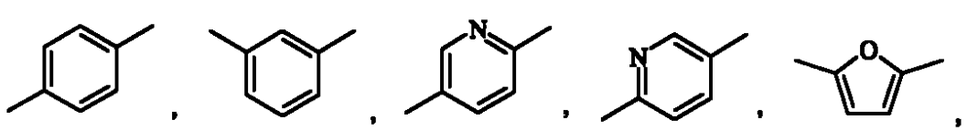
De manera especialmente preferente, en los compuestos de fórmula I antes mencionados, R11 es un sistema anular substituido, mono- o bicíclico, con 5-10 eslabones, que puede tener 0-3 heteroátomos, en especial N, O y/o S, de manera especialmente preferente fenilo con 0-1 átomos de N, ciclohexilo o un sistema bicíclico con 8-10 eslabones y 1-2 heteroátomos, en especial N, O y/o S.

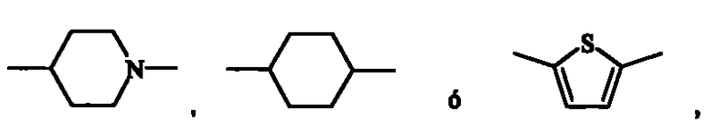
En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ib

en la cual

X significa un enlace;

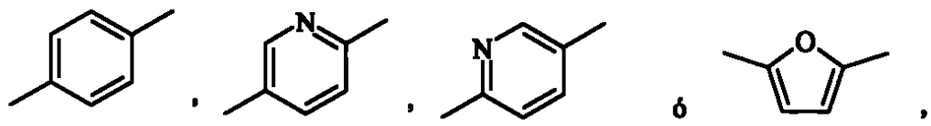
E significa





pudiendo portar los grupos antes mencionados, opcionalmente, sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, N(R57)(R58), SO_2CH_3 y CO(R65);

preferentemente



en donde los grupos pueden portar los sustituyentes antes mencionados;

K significa CH_2, CH_2CH_2, O, CH_2O, OCH_2, CON(R68), N(R67)CO, S, SO_2, SCH_2, SO_2, SO_2CH_2, CO o un enlace triple;
preferentemente CH_2, O, CH_2O, OCH_2, CON(R68), SCH_2, CO o un enlace triple; y

los restantes radicales R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R67 y R68 y el grupo D tienen los significados antes indicados en relación con la definición de los radicales del compuesto de fórmula Ib.

La cantidad de compuesto de fórmula (I) necesaria para conseguir el efecto biológico deseado depende de diversos factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso pretendido, del modo de administración, y del estado clínico del paciente. La dosis diaria se sitúa generalmente en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede situarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 a 1,0 mg/kg, y puede ser administrada adecuadamente como infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones para infusión adecuadas para este fin pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg por mililitro, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g de ingrediente activo. Así, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis unitaria que pueden ser administradas por vía oral, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, de manera típica de 10 a 600 mg. En caso de sales farmacéuticamente tolerables, los datos en peso precedentes se refieren al peso de compuesto libren el que se basa la sal. Para la profilaxis o terapia de los estados antes mencionados, se pueden utilizar los compuestos de fórmula (I) como tales, pero preferentemente se emplean en forma de una composición farmacéutica junto con un

vehículo aceptable. Naturalmente, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la composición, y no sea dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser sólido o líquido, o bien ambas cosas, y se formula junto con el compuesto preferentemente en una dosis unitaria, por ejemplo un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. De manera similar, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, inclusive otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser producidas mediante uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que en esencia consisten en mezclar los ingredientes junto con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del estado que ha de ser tratado, y de la naturaleza del compuesto de fórmula (I) empleado en cada caso. También se encuentran dentro del alcance de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren formulaciones resistentes a ácidos y al jugo gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración por vía oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula (I); en forma de polvos o gránulos, como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o bien como una solución de aceite en agua o de agua en aceite. Tal como ha sido mencionado antes, estas composiciones pueden ser preparadas mediante cualquier método farmacéutico apropiado, que incluya un paso en el cual se ponen en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede constar de uno o más ingredientes adicionales). Las composiciones son producidas generalmente mediante la mezcladura uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, tras de lo cual se confiere forma al producto, si fuese necesario. Así, por ejemplo, se puede preparar

una tableta comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del compuesto, con uno o más ingredientes adicionales cuando sea apropiado. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto, que se presenta en forma suelta, por ejemplo como un polvo o gránulos, mezclado, cuando sea apropiado, con un agente aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno o más agentes tensioactivos o dispersantes. Se pueden preparar tabletas moldeadas moldeando en una máquina adecuada el compuesto, que se encuentra en forma de polvo, y está humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración por vía peroral (sublingual) comprenden tabletas para chupar que contienen un compuesto de fórmula (I) junto con un saborizante, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina o glicerol, o bien sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral comprenden preferentemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula (I), que preferentemente son isotónicas con la sangre del destinatario pretendido. Estas preparaciones son administradas preferentemente por vía intravenosa, aunque también puede tener lugar la administración mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Preferentemente, se pueden obtener estas preparaciones mezclando con agua el compuesto, y esterilizando la solución resultante y haciendo que sea isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5% en peso de compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía rectal se presentan preferentemente en forma de supositorios con dosis unitaria. Se pueden preparar estos supositorios mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y dando forma a la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso tópico sobre la piel se presentan preferentemente en forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Vehículos que pueden ser empleados son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias.

Generalmente, el ingrediente activo está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso transdérmico pueden presentarse en forma de emplastos individuales que son adecuados para el contacto estrecho y prolongado con la epidermis del paciente. Convenientemente, estos emplastos contienen el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada cuando sea adecuado, disuelta y/o dispersada en un adhesivo, o bien dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo se sitúa en aproximadamente 1% a 35%, con preferencia aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado mediante electrotransporte o iontoforesis, tal como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Los compuestos de fórmula I se caracterizan por efectos favorables sobre el metabolismo graso y son especialmente adecuados en animales mamíferos para la reducción de peso y, una vez conseguida dicha reducción de peso, para conservar un peso reducido, y como anorexígenos. Los compuestos se caracterizan por su escasa toxicidad y sus escasos efectos secundarios.

Los compuestos pueden ser empleados solos o en combinación con otras sustancias activas reductoras del peso o anorexígenas. Estas otras sustancias activas anorexígenas son citadas, por ejemplo en la Rote Liste, capítulo 1, como agentes adelgazantes/inhibidores del apetito, y pueden contener también sustancias activas que incrementen el gasto energético del organismo y con ello conduzcan a una reducción del peso, o también sustancias activas que influyan en el metabolismo general del organismo de manera tal que un aporte incrementado de calorías no conduzca a un aumento del depósito de grasa, y un aporte normal de calorías conduzca a una disminución del depósito de grasa del organismo. Los compuestos son adecuados tanto para la profilaxis como para, en especial, el tratamiento del sobrepeso o la obesidad. Además, los compuestos son adecuados tanto para la profilaxis como para, en especial, el tratamiento de diabetes tipo II, de la arteriosclerosis, y para la normalización del metabolismo lipídico y para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los compuestos actúan como antagonistas de MCH, y son adecuados también para el tratamiento de trastornos de la percepción y otras indicaciones psiquiátricas tales como, por ejemplo,

depresión, estados de angustia, neurosis de angustia, esquizofrenia, y para el tratamiento de trastornos asociados con el ritmo circadiano y para el tratamiento del abuso de estupefacientes.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula I pueden ser administrados en combinación con una o varias más sustancias farmacológicamente activas que están seleccionadas, por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiadiposidad, sustancias activas hipotensoras, reductores lipídicos y sustancias para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones causadas por la diabetes o que están asociadas con la diabetes.

Como otras sustancias farmacológicamente activas son adecuadas, en especial:

Todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2001, capítulo 12. Pueden ser combinados con los compuestos de fórmula I de la invención, en particular para mejorar de manera sinérgica su efecto. La administración de la combinación de ingredientes activos puede tener lugar, o bien mediante la administración separada de los ingredientes activos al paciente o bien en forma de productos de combinación en los cuales están presentes una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los ingredientes activos que se enumeran a continuación figuran en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos adecuados incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® o bien HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6,221,633), amilina, derivados de GLP-1 y de GLP-2 tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, y sustancias activas hipoglicémicas eficaces por vía oral.

Las sustancias activas hipoglicémicas eficaces por vía oral incluyen, preferentemente, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, inductores de la apertura del canal del potasio tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizantes hacia la insulina, activadores de la cinasa de receptor de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glicogenólisis, por

ejemplo inhibidores de la glicógeno-fosforilasa, moduladores de la absorción de glucosa y de la excrección de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo graso tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, por ejemplo inhibidores de HMGCoA-reductasa, inhibidores del transporte de colesterol o de la absorción de colesterol, inhibidores de la resorción de ácidos biliares o inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (siglas inglesas MTP), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y de PXR, e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con insulina.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de HMGCoA-reductasa tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimibe, tiquesida, pamaquesida.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un agonista gamma de PPAR tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un agonista alfa de PPAR tal como, por ejemplo, GW 9578, GW 7647.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un agonista mixto alfa/gamma PPAR tal como, por ejemplo, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o bien los descritos en los documentos PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de

fórmula I en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6,245,744 ó US 6,221,897) tales como, por ejemplo, HMR 1741.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de CETP tal como, por ejemplo, JTT-705.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un adsorbente polímero de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina, colesevelam.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con inductor de receptor de LDL (véase el documento US 6,342,512) tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimibe.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de lipoproteína-lipasa tal como, por ejemplo, NO-1886.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de ATP-citrato-liasa tal como, por ejemplo, SB-204990.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de escualeno-sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un antagonista de lipoproteína tal como, por ejemplo, CI-1027 o ácido nicotínico.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo, orlistat.

En una forma de realización de la invención, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con insulina.

En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibencamida, glipizida o glimepirida.

En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida.

En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de la Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo--2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de α-glucosidasa tal como, por ejemplo miglitol o acarbosa.

En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en

combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibencamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, con una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en combinación con uno o varios agentes antiadiposidad o sustancias activas reguladoras del apetito.

En una realización adicional, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A., y otros, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexil-metil}amida de ácido naftalen-1-sulfónico, hidrocloruro (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo-[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea, hidrocloruro (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal de ácido oxálico con 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de β3 (por ejemplo 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]-etanol, hidrocloruro (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo la sal con ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletiltiazol-2-il-carbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal con ácido oxálico de 1-(3-

-etilbenzofuran-7- -il)piperazina (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo hormona humana del crecimiento), compuestos liberadores de hormona del crecimiento (éster *t*-butílico de ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2- -carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase por ejemplo el documento EP 0 462 884), moduladores de proteína desacoplante 2 ó 3, agonistas de leptina (véase por ejemplo Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptins agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Druga of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR-β.

En una forma de realización de la invención, el otro ingrediente activo es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez--Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

En una forma de realización, el otro ingrediente activo es dexanfetamina o anfetamina.

En una forma de realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

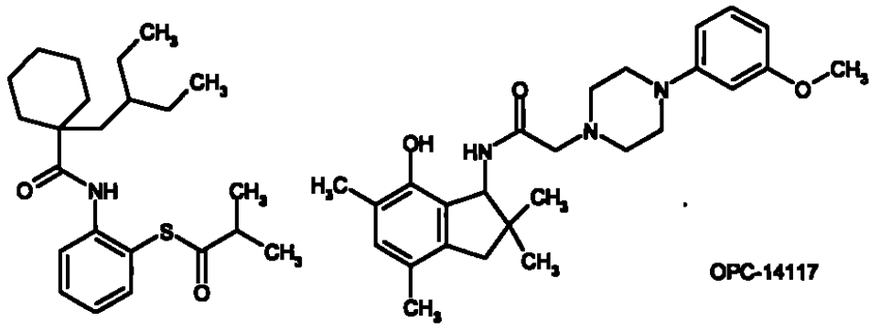
En otra forma de realización, el otro ingrediente activo es sibutramina o el metabolito activo mono- y bis-desmetilado de sibutramina.

En una forma de realización, el otro ingrediente activo es orlistat.

En una forma de realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

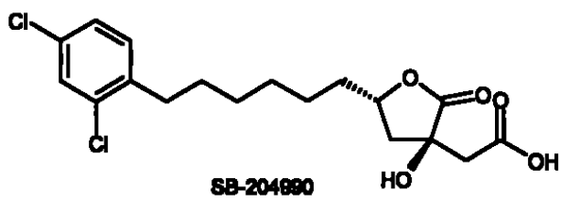
En una forma de realización, se administran los compuestos de fórmula I en combinación con agentes que confieren volumen, preferentemente agentes que confieren volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H.J. y otros, Carob pulp preparation for treatment of hypercolesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark

Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Es posible la combinación con Caromax en una preparación, o bien mediante la administración separada de compuestos de fórmula I y Caromax®. En relación con esto, Caromax® puede ser administrado también en forma de productos de alimentación, por ejemplo en productos de panadería o en barras de muesli.

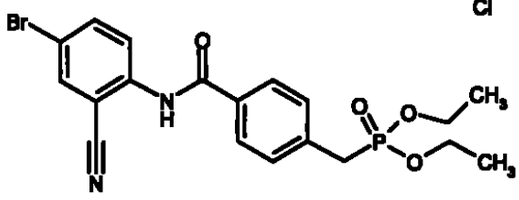


JTT-705

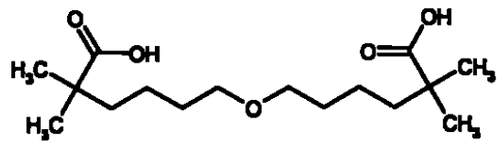
OPC-14117



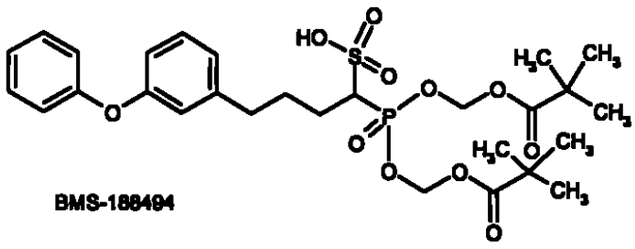
SB-204990



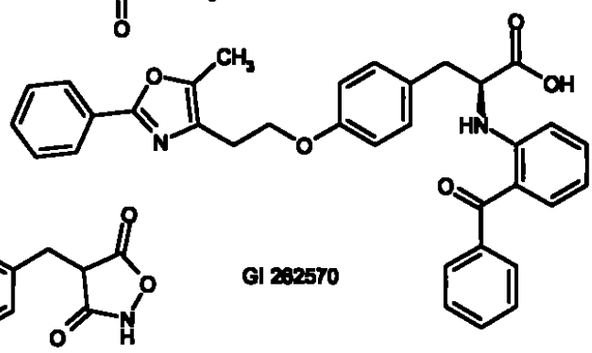
NO-1886



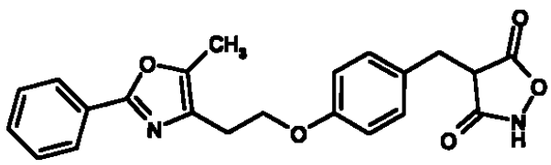
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



JTT-501

Los presentes compuestos pueden ser administrados, además, en combinación con una o varia sustancias activas antihipertensivas. Son ejemplos de sustancias activas antihipertensivas los betabloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propanolol y metoprolol, inhibidores de ECA (Enzima Conversora de Angiotensina, siglas inglesas ACE))tales como, por ejemplo, benazapril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril; bloqueantes del canal del calcio tales como nifedipino, felodipino, nicardipino, isradipino, nimodipino, diltiazem y verapamilo, así como alfabloqueantes tales como doxazosín, uradipilo, prazosín y terazosín. Puede remitirse, además, a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, compilado por Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Se entiende que cada una de las combinaciones adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o varios de los compuestos antes mencionados y, a elección, uno o varias sustancias farmacológicamente activas, deben ser consideradas como incluidas bajo el alcance de protección de la presente invención.

Ejemplos

Se investiga la actividad de los compuestos de la manera siguiente:

Modelo de ensayo biológico:

El ensayo del efecto anorexígeno se llevó a cabo en ratones NMRI hembras. Tras haber ser privados de alimento durante 17 horas se administró el preparado de prueba a través de una sonda esofágica. Mantenidos en aislamiento individual, y con libre acceso a agua para beber, se ofreció a los animales leche condensada, 30 minutos después de la administración del preparado. Se determinó cada media hora, durante 7 horas, el consumo de leche condensada, y se observó el estado general de los animales. Se comparó el consumo de leche medido frente al de animales testigo tratados sólo con vehículo.

Tabla 1: Efecto anorexígeno, medido como reducción del consumo acumulado de leche por parte de los animales tratados, en comparación con animales testigo.

Ejemplo	Dosis oral [mg/kg]	Número de animales / Consumo acumulado de leche por parte de los animales tratados N / [mL]	Número de animales / Consumo acumulado de leche por parte de los animales testigo N / [mL]	Reducción del consumo acumulado de leche en % del testigo
Ejemplo 4	30	5 /3,55	5/1,76	50
Ejemplo 13	30	5/3,70	5/1,34	64

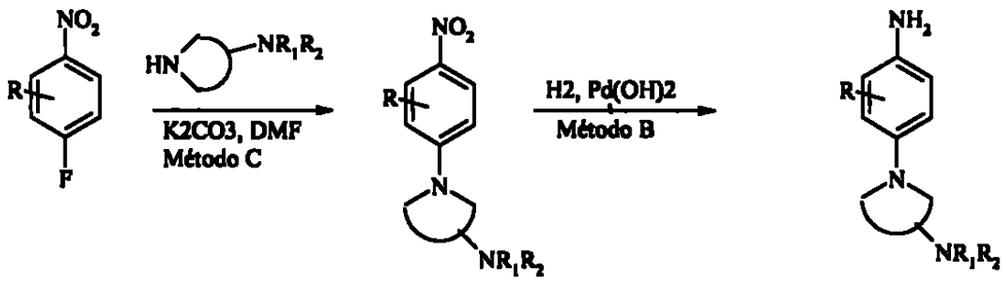
DESCRIPCION DE LOS EXPERIMENTOS

Medidas funcionales para establecer los valores de CI50

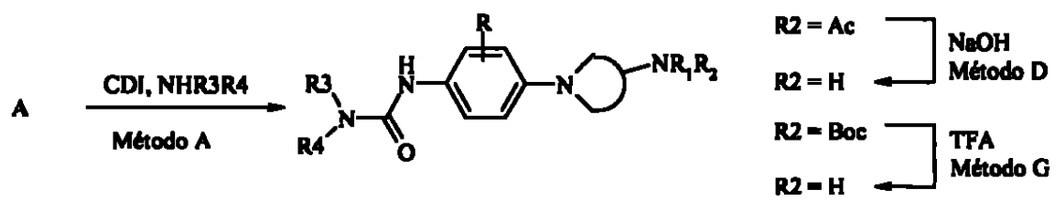
La clonación del cADN correspondiente al receptor de MCH humano, la preparación de un línea recombinante de células HEK293 que expresan el receproe de MCH humano, así como las medidas funcionales llevadas a cabo con la línea celular recombinante, fueron efectuadas de manera análoga a lo descrito por Audinot y otros (J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001). Sin embargo, a diferencia de lo indicado en este artículo bibliográfico, para 'construir el vector de expresión se utilizó el plásmido pEAK8 de la firma EDGE Biosystems (EE.UU.). Sirvió como anfitrión para la transfección una línea de células HEK transformadas, denominada "PEAK Stable Cells" (también de EDGE Biosystems). Las medidas funcionales del flujo celular de calcio tras la adición de agonista (MCH) en presencia de ligando de acuerdo con la invención fueron efectuadas con ayuda del aparato FLIPR de la firma Molecular Devices (EE.UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante del aparato.

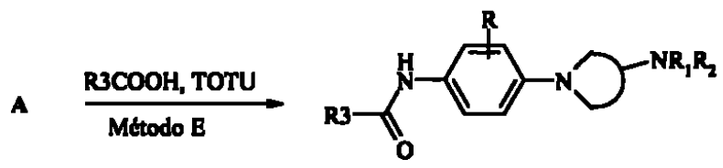
Los ejemplos y métodos de preparación que se exponen a continuación sirven para explicar la invención, pero sin limitarla.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención pueden ser preparados mediante reacciones en principio conocidas. Por ejemplo, se prepararon los compuestos de acuerdo con los siguientes esquemas generales de reacción.



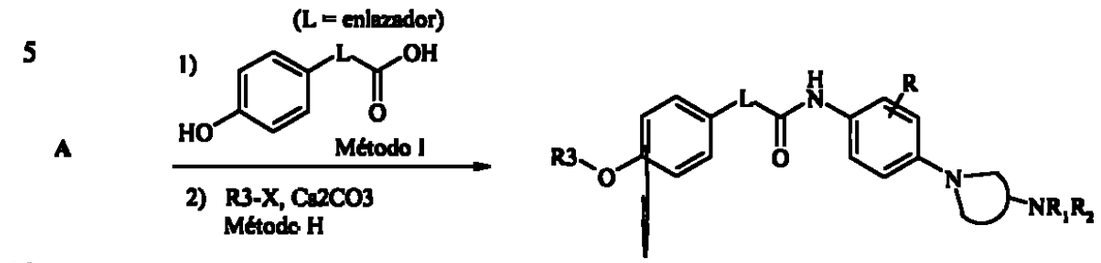


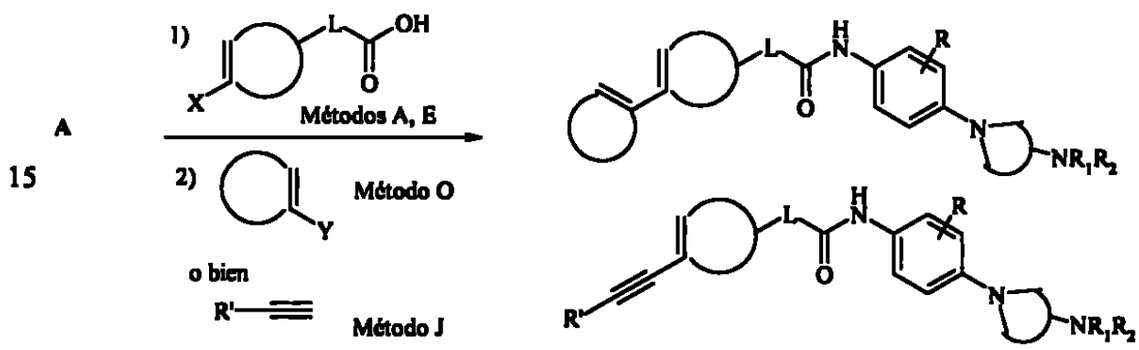


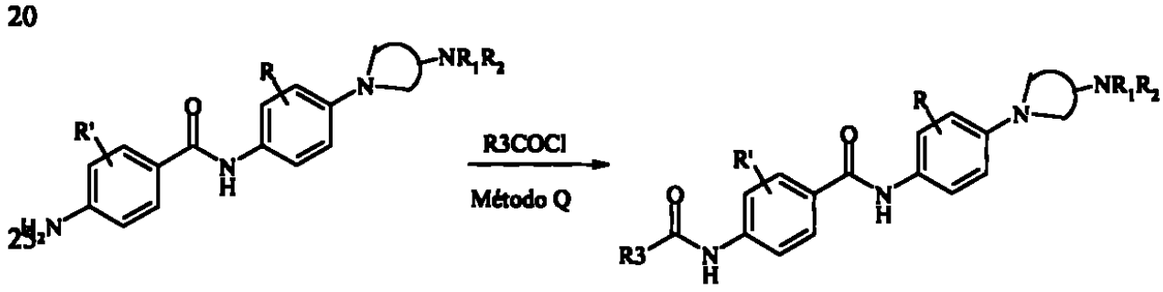




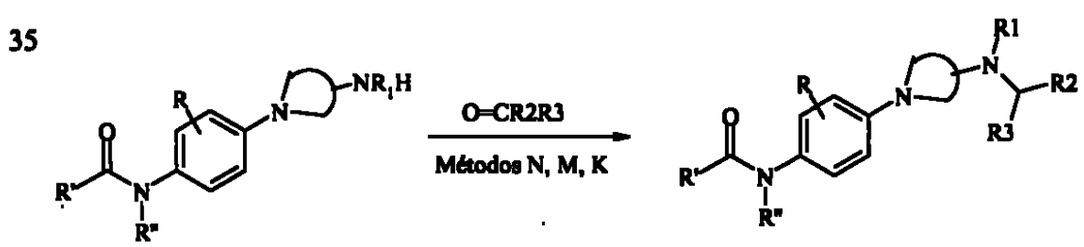
Por otras vías, que se bosquejan a modo de ejemplo en el esquema que sigue, se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con la invención,


(L = enlazador)
1)
Método I
2) R3-X, Ca2CO3
Método H
A

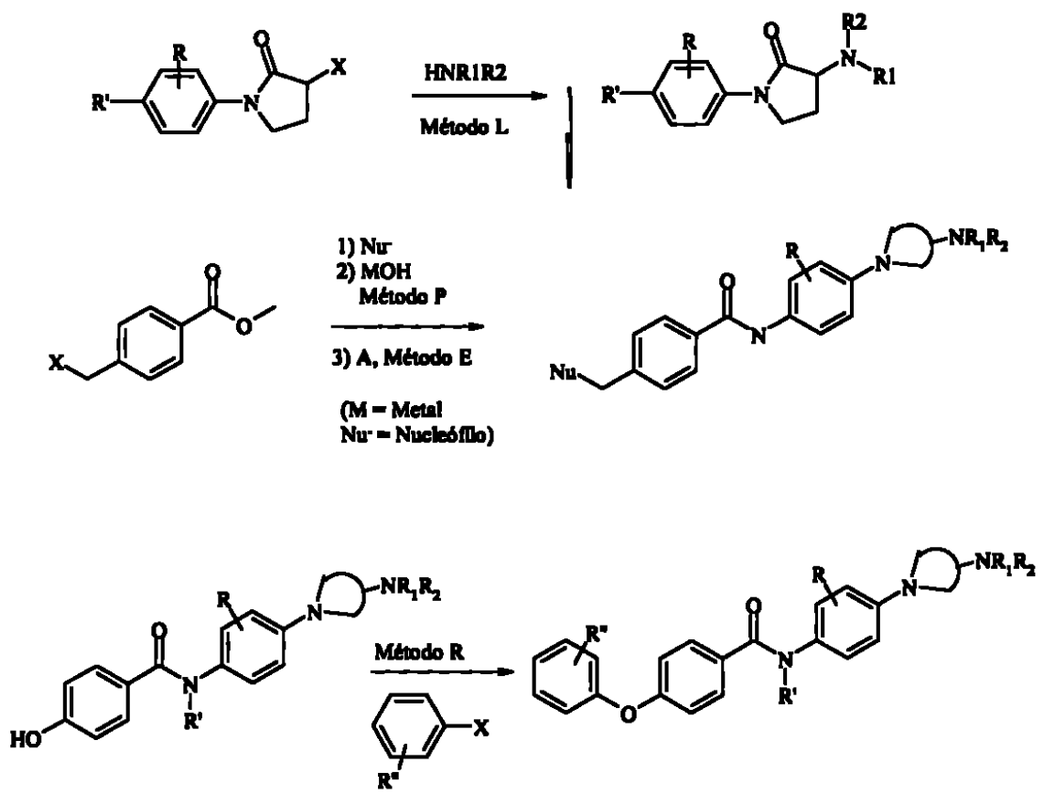

1)
Métodos A, E
2)
Método O
o bien
Método J
A


R3COCl
Método Q


HNR1R2
Método N


O=CR2R3
Métodos N, M, K

Otros ejemplos fueron obtenidos tal como se explica en el siguiente esquema.



A modo de ejemplo, en los siguientes lugares se encuentran descripciones de los métodos generales utilizados.

Método A, B y C en el Ejemplo 1;

Método D en el Ejemplo 2;

Método E en el Ejemplo 3;

Método E-a en el Ejemplo 275;

Método E-b en el Ejemplo 286;

Método F en el Ejemplo 4;

Método F-a en el Ejemplo 264;

Método G en el Ejemplo 15;

Método H en el Ejemplo 237;

Método H-a en el Ejemplo 298;

Método I en el Ejemplo 238;

Método J en el Ejemplo 245;

Método J-a en el Ejemplo 297;

Método K en el Ejemplo 250;

Método L en el Ejemplo 254;

Método M en el Ejemplo 274;

Método N en el Ejemplo 277;

Método O en el Ejemplo 279;

Método O-a en el Ejemplo 292;

Método O-b en el Ejemplo 280;

Método P en el Ejemplo 285;

Método Q en el Ejemplo 290;

Método R en el Ejemplo 309.

Observaciones generales

a) Manera de dibujar las fórmulas estructurales

Para hacerlas más claras, en las fórmulas estructurales de los Ejemplos que se ofrecen sólo se representan los átomos que no son de hidrógeno.

En las Tablas 6-13, los compuestos enriquecidos en enantiómero son distinguidos mediante un átomo de hidrógeno dibujado explícitamente en el centro estereógeno. En caso de que no se indique expresamente otra cosa, los ejemplos enriquecidos en enantiómero dibujados tienen la configuración (R) en el estereocentro de 3-amino--pirrolidina.

b) Formas salinas

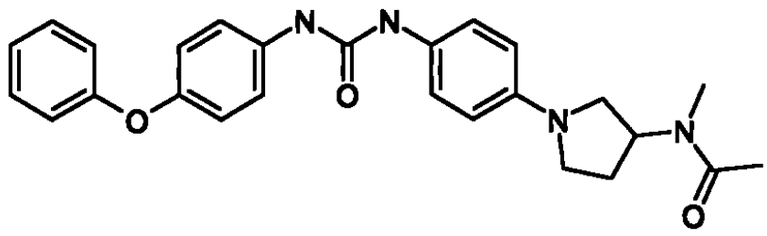
Muchos de los compuestos de acuerdo con la invención son bases, y pueden formar sales con ácidos fuertes correspondientes. En particular, los compuestos pueden presentarse como hidrotrifluoroacetatos tras ser purificados mediante cromatografía HPLC que utiliza un eluyente que contiene ácido trifluoroacético. Mediante un sencillo tratamiento de la solución de la sal, por ejemplo con solución de bicarbonato sódico, se pueden transformar en las bases libres dibujadas.

c) Unidades de los datos de caracterización

La unidad de los pesos moleculares indicados es "g/mol". Los picos observados en el espectro de masas están indicados como cociente entero de la masa molar del ión molecular dividida por la carga del mismo ión molecular (m/z).

Ejemplo 1

N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida



Método A

A una solución, enfriada a 0 °C, de carbonildiimidazol (2,92 g) en DMF (12 mL) se añadió gota a gota una solución de 4-fenoxi-anilina (3,33 g) en DMF (10 mL). Transcurridos 30 minutos se añadió gota a gota N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida (3,80 g) en DMF (10 mL). Primeramente se mantuvo la solución de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, y después durante 30 minutos a 80°C. Se vertió gota a gota la mezcla sobre agua (600 mL), y se filtró con succión el precipitado formado, lavando con agua. De manera alternativa, también se puede extraer el producto con acetato de etilo y, tras concentrar, purificarlo mediante cromatografía. De esta manera se obtuvo el producto con peso molecular 444,54 ($C_{26}H_{28}N_4O_3$); MS (ESI): 445 (M+H+).

N-[1-(4-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida

Método B

Durante 3 horas se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión normal) una suspensión de N-metil-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida (3,5 g) e hidróxido de paladio(II) (al 20% en carbono; 0,9 g) en etanol (150 mL) y acetato de etilo (300 mL). Después se eliminó mediante filtración el catalizador, y se concentró el filtrado. Se obtuvo así el producto con peso molecular 233,32 ($C_{13}H_{19}N_3O$); MS (ESI): 234 (M+H+).

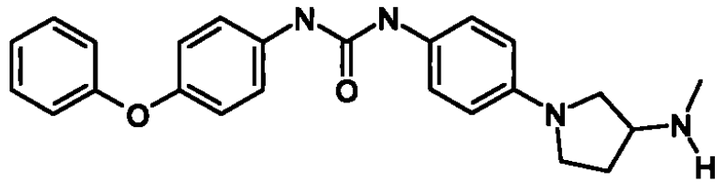
N-Metil-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida

Método C

A una suspensión de N-metil-N-pirrolidin-3-il-acetamida (25,2 g) y carbonato de cesio (57,6 g) en DMF (300 mL) se añadió lentamente 4-fluoro-nitrobenceno (25,0 g). Transcurridas 2 horas se vertió la mezcla de reacción sobre agua, y se filtró con succión el precipitado formado. De manera alternativa, también se puede extraer el producto con acetato de etilo y, tras concentrar, purificarlo mediante cromatografía. Se obtuvo así el producto con peso molecular 263,30 (C13H17N3O3); MS (ESI): 264 (M+H+).

Ejemplo 2

1-[4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-(4-fenoxi-fenil)-urea

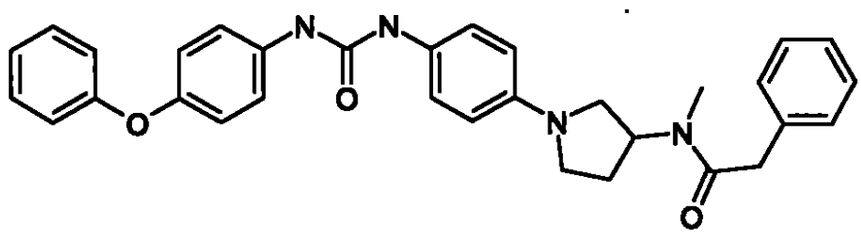


Método D

Se calentó a reflujo durante 12 horas una mezcla de N-metil-N-(1-{4-[3-(4--fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida (6,0 g), etanol (250 mL), agua (60 mL) y lejía de sosa (10 M; 80 mL). Se eliminó el alcohol por destilación y se filtró con succión el precipitado formado, lavando con diclorometano. Se obtuvo producto adicional concentrando la fase orgánica y posterior cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1 con 1% de trietilamina). Se obtuvo así el producto con peso molecular 402,50 (C24H26N4O2); MS (ESI): 403 (M+H+).

Ejemplo 3

N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-2-fenil-acetamida

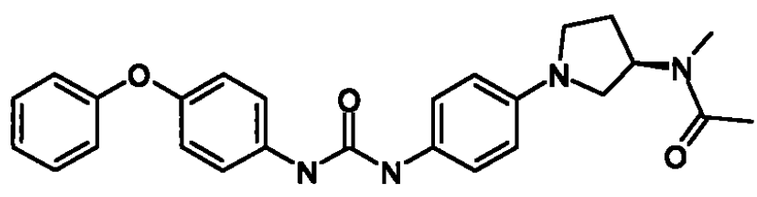


Método E

Se añadió TOTU (327 mg) a una solución de 1-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)--enil]-3-(4-fenoxi-fenil)-urea (402 mg) en DMF (3 mL) a 0°C. Transcurridos 10 minutos se añadió base de Hünig (130 mg) y después una solución de ácido fenilacético (136 mg) en DMF (1 mL). Transcurridas 12 horas de tiempo de reacción a temperatura ambiente se añadió agua a la mezcla, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 520,64 (C32H32N4O3); MS (ESI): 521 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 4

(*R*)-N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida



Se hizo reaccionar (*R*)-N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida con 4-fenoxi-anilina según el método A. Se obtuvo así el producto con peso molecular

444,54 (C26H28N4O3); MS (ESI): 445 (M+H+).

(*R*)-N-[1-(4-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida

Se hidrogenó (*R*)-N-metil-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 233,32 (C13H19N3O); MS (ESI): 234 (M+H+).

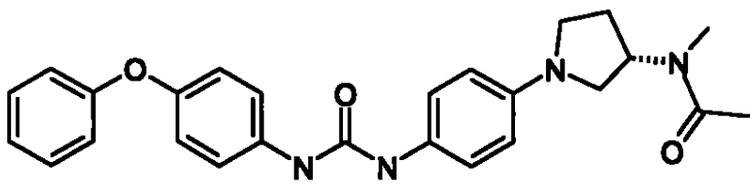
(*R*)-N-Metil-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida
Método F

A una suspensión de hidruro sódico (al 50% en aceite; 0,25 g) en DMF (50 mL) se añadió en porciones (*R*)-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida (1,3 g). Cuando hubo terminado el desprendimiento de gas se añadió yodometano (0,82 g). Transcurrida una hora se hidrolizó cuidadosamente la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 263,30 (C13H17N3O3); MS (ESI): 264 (M+H+).

(*R*)-N-[1-(4-Nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida

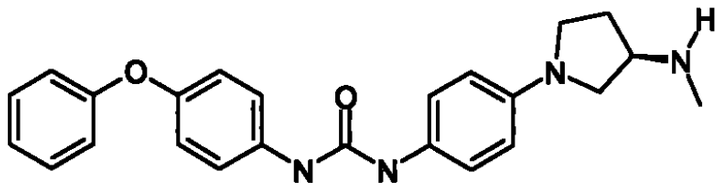
Se hizo reaccionar (*R*)-N-pirrolidin-3-il-acetamida con 4-fluoro-nitrobenceno según el método C. Se obtuvo así el producto con peso molecular 249,27 (C12H15N3O3); MS (ESI): 250 (M+H+).

Ejemplo 5
(*S*)-N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida



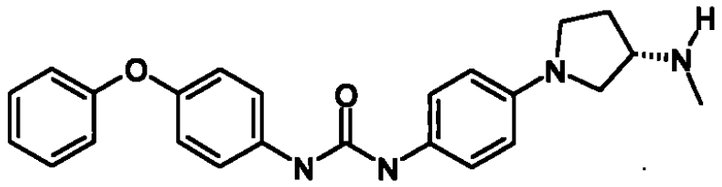
Se aplicó a la (*S*)-N-pirrolidin-3-il-acetamid la secuencia descrita en el Ejemplo 4. Se obtuvo así el producto con peso molecular 444,54 (C26H28N4O3); MS (ESI): 445 (M+H+).

Ejemplo 6
(*R*)-1-[4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-(4-fenoxi-fenil)-urea



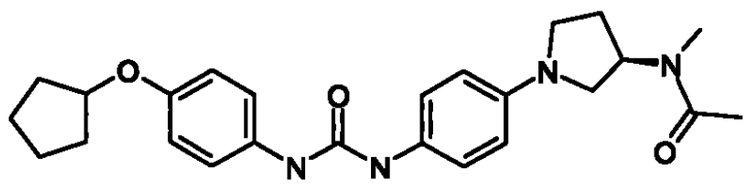
Se hizo reaccionar (*R*)-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-acetamida según el método D. Se obtuvo así el producto con peso molecular 402,50 (C24H26N4O2); MS (ESI): 403 (M+H+).

Ejemplo 7
(*S*)-1-[4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-(4-fenoxi-fenil)-urea



Se hizo reaccionar (*S*)-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-acetamida según el método D. Se obtuvo así el producto con peso molecular 402,50 (C24H26N4O2); MS (ESI): 403 (M+H+).

Ejemplo 8
(*R*)-N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida



Se hizo reaccionar (*R*)-N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida con 4-ciclopentiloxi-anilina según el método A. Se obtuvo así el producto con peso molecular 436,56 (C25H32N4O3); MS (ESI): 437 (M+H+).

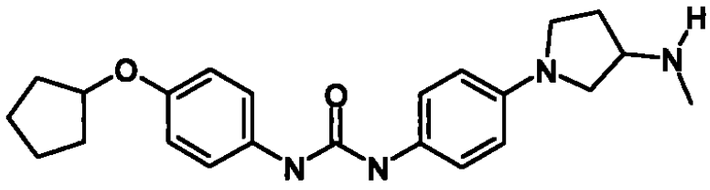
De manera análoga se obtuvo (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamid a partir de (*S*)-N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin--3-il]-N-metil-acetamida.

4-Ciclopentiloxi-anilina

Se calentó durante 24 horas a 80°C una mezcla de 4-nitrofenol (63,7 g), bromo-ciclopentano (68,2 g), carbonato potásico (63,3 g) y DMF (300 mL). Tras enfriar se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo fue hidrogenado según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 177,25 (C11H15NO); MS (ESI): 178 (M+H+).

Ejemplo 9

1-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea

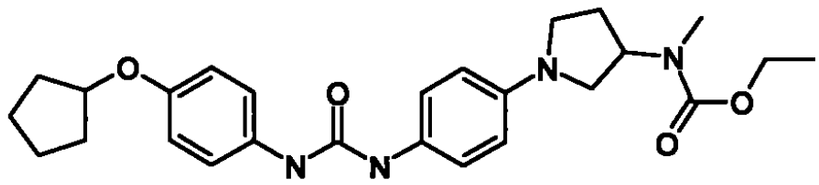


Se hizo reaccionar N-(1-{4-[3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-N-metil-acetamida según el método D. Se obtuvo así el producto con peso molecular 394,52 (C23H30N4O2); MS (ESI): 395 (M+H+).

De manera análoga se obtuvieron (*R*)- y (*S*)-1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea a partir de (*R*)- y (*S*)-N-(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida.

Ejemplo 10

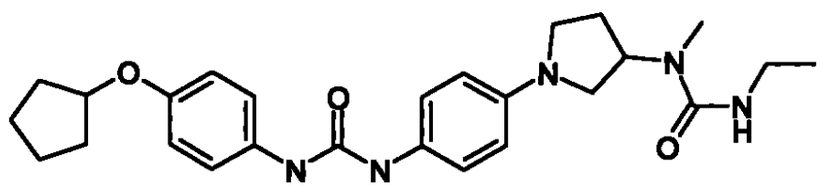
Ester etílico de ácido (1-{4-[3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)--metil-carbámico



Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (8 µL) a una solución de 1-(4--ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea (20 mg) y base de Hünig (10 mg) en diclorometano (3 mL). Transcurridas 12 horas se concentró la mezcla de reacción, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 466,59 (C26H34N4O4); MS (ESI): 467 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 11

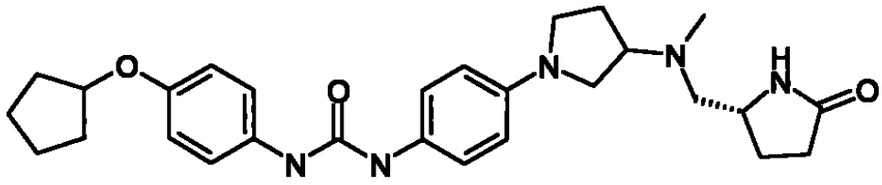
1-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-3-etil-1-metil-urea



Se añadió gota a gota isocianato de etilo (7 µL) a una solución de 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea (20 mg) y base de Hünig (10 mg) en diclorometano (3 mL). Transcurridas 12 horas se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 465,60 (C26H35N5O3); MS (ESI): 466 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 12

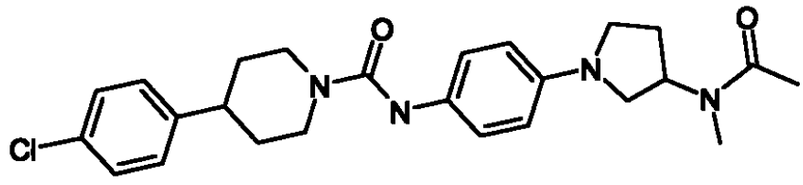
1-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-3-(4-{3-[metil-((R)-5-oxo-pirrolidina-2-ilmetil)-amino]--pirrolidin-1-il}-fenil)-urea



Se añadió (*R*)-5-bromometil-pirrolidin-2-ona (15 mg) a una suspensión de 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea (30 mg) y carbonato potásico (20 mg) en DMF (3 mL). Transcurridas 2 horas se filtró la mezcla de reacción, se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 491,64 (C28H37N5O3); MS (ESI): 492 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 13

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)--piperidin-1-carboxílico

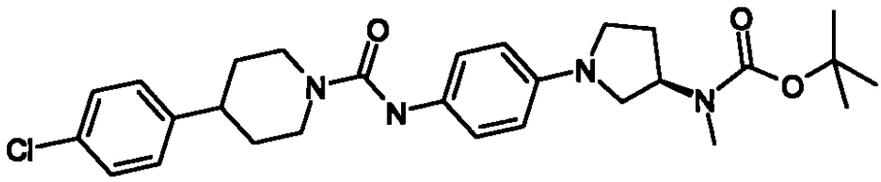


Se hizo reaccionar según el método A N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con carbonildiimidazol, y después con 4-(4-cloro-fenil)-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 455,00 (C25H31ClN4O2); MS (ESI): 455 (M+H+).

De manera análoga se obtuvieron las {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]--fenil}-amidas de los ácidos (*R*)- y (*S*)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílicos, a partir de (*R*)- y (*S*)-N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida.

Ejemplo 14

Ester t-butílico de ácido (*R*)-[1-(4-{[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico



Se hizo reaccionar según el método A éster t-butílico de ácido (*R*)-[1-(4-amino--fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico con carbonildiimidazol y después con 4-(4-cloro-fenil)-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 513,09 ($C_{28}H_{37}ClN_4O_3$); MS (ESI): 513 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (*R*)-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se hidrogenó éster t-butílico de ácido (*R*)-metil-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 291,40 ($C_{16}H_{25}N_3O_2$); MS (ESI): 292 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (*R*)-metil-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

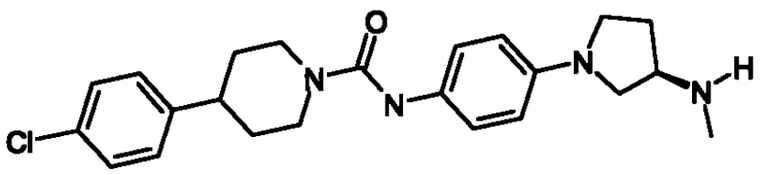
Se alquiló con yodometano, según el método F, éter t-butílico de ácido (*R*)-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 321,38 ($C_{16}H_{23}N_3O_4$); MS (ESI): 322 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (*R*)-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

Se hizo reaccionar según el método C éster t-butílico de ácido (R)-pirrolidin-3--il-carbámico con 4-fluoro-nitrobenceno. Se obtuvo así el producto con peso molecular 307,35 ($C_{15}H_{21}N_3O_4$); MS (ESI): 308 (M+H+).

Ejemplo 15

[4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido (*R*)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin--1-carboxílico

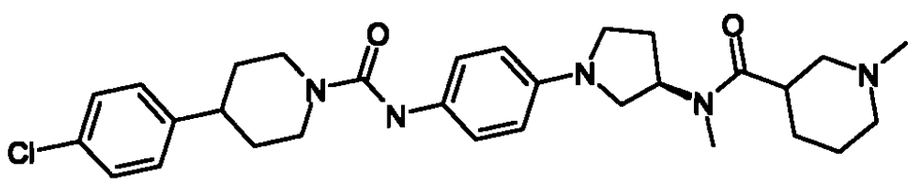


Método G

Se añadió ácido trifluoroacético (6,67 g) a una solución de éster t-butílico de ácido (*R*)-[1-(4-{[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidin-3-il]--metil-carbámico (1,5 g) en diclorometano (50 mL). Transcurridas 3 horas se eliminaron las porciones volátiles, y se recogió en diclorometano el residuo. Tras lavar con solución de carbonato sódico se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 412,97 (C23H29ClN4O); MS (ESI): 413 (M+H+).

Ejemplo 16

(4-{(*R*)-3-[Metil-(1-metil-piperidin-3-il-carbonil)-amino]-pirrolidin-1-il}-fenil)-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico

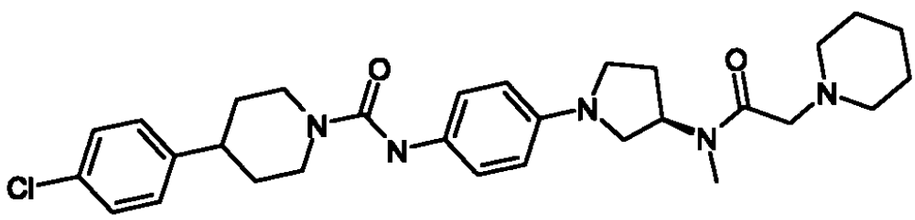


Se hizo reaccionar según el método E [4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido (*R*)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico con ácido 1-metil--piperidin-3-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 538,14

(C30H40ClN5O2); MS (ESI): 538 (M+H+).

Ejemplo 17

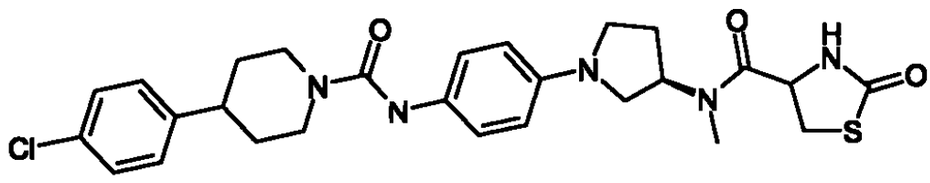
(4-(*R*)-{3-[Metil-(2-piperidin-1-il-acetil)-amino]-pirrolidin-1-il}-fenil)-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E [4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]--amida de ácido (*R*)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico con ácido piperidin-1-il--acético. Se obtuvo así el producto con peso molecular 538,14 (C30H40ClN5O2); MS (ESI): 538 (M+H+).

Ejemplo 18

(4-(*R*)-{3-[Metil-(2-oxo-tiazolidin-4-carbonil)-amino]-pirrolidin-1-il}-fenil)-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico

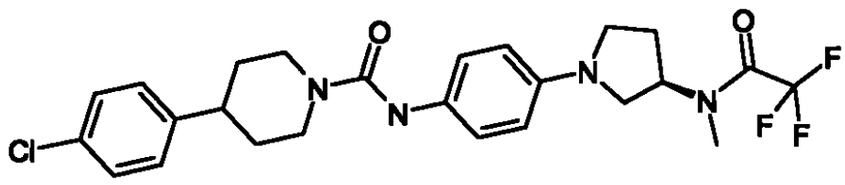


Se hizo reaccionar según el método E (*R*)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1--carboxílico [4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida con ácido 2-oxo-tiazolidin-4--carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 542,10 (C27H32ClN5O3S); MS (ESI): 542 (M+H+).

486
487

Ejemplo 19

(4-{3-[Metil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-pirrolidin-1-il}-fenil)-amida de ácido (*R*)-4--(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método A (*R*)-[N-[1-(amino-fenil)-pirrolidin-3-il]--2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida con carbonildiimidazol, y después con 4-(4-cloro--fenil)-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 508,98 (C25H28ClF3N4O2); MS (ESI): 509 (M+H+).

(*R*)-[N-[1-(4-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida

Se hidrogenó según el método B (*R*)-2,2,2-trifluoro-N-metil-N-[1-(4-nitro-fenil)--pirrolidin-3-il]-acetamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 287,29 (C13H16F3N3O); MS (ESI): 288 (M+H+).

(*R*)-2,2,2-Trifluor-N-metil-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida

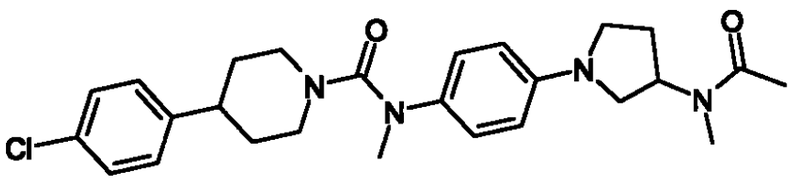
Se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una solución de (*R*)-metil-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amina (0,48 g) en piridina (2 mL). Transcurridas 3 horas se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución de ácido cítrico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 317,27 (C13H14F3N3O3); MS (ESI): 318 (M+H+).

(*R*)-Metil-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-amina

Durante 1 hora se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) una solución de éster t-butílico de ácido (*R*)-metil-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (0,7 g) en diclorometano (5 mL). Se concentró la solución de reacción, y se recogió el residuo en diclorometano. Traslavar con solución de carbonato sódico se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 221,26 (C11H15N3O2); MS (ESI): 222 (M+H+).

Ejemplo 20

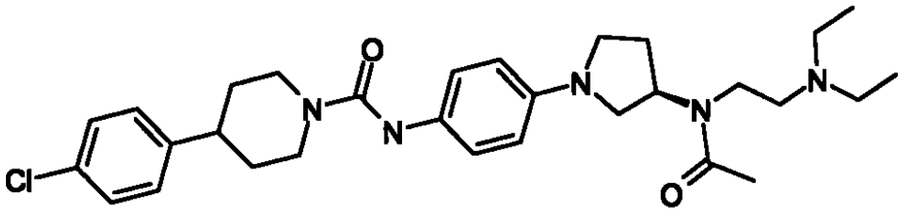
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-metil-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método F {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]--fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico con yodometano. Se obtuvo así el producto con peso molecular 469,03 (C26H33ClN4O2); MS (ESI): 469 (M+H+).

Ejemplo 21

(4-{3-[Acetil-(2-dietilamino-etil)-amino]-pirrolidin-1-il}-fenil)-amida de ácido (*R*)-4--(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método A (*R*)-N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]--N-(2-dietilamino-etil)-acetamida con 4-(4-cloro-fenil)-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 540,15 (C30H42ClN5O2); MS (ESI): 540 (M+H+).

4856
489

(*R*)-N-[1-(4-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida

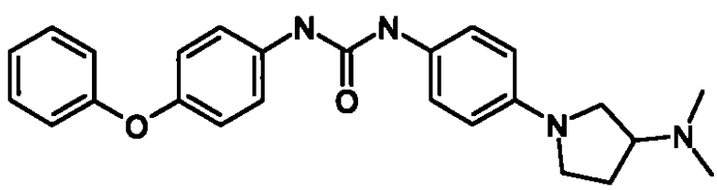
Se hidrogenó según el método B (*R*)-N-(2-dietilamino-etil)-N-[1-(4-nitro-fenil)--pirrolidin-3-il]-acetamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 318,47 (C18H30N4O); MS (ESI): 319 (M+H+).

(*R*)-N-(2-Dietilamino-etil)-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida

Se hizo reaccionar según el método F (*R*)-N-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]--acetamida con 2-cloroetil-dietilamina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 348,45 (C18H28N4O3); MS (ESI): 349 (M+H+).

Ejemplo 22

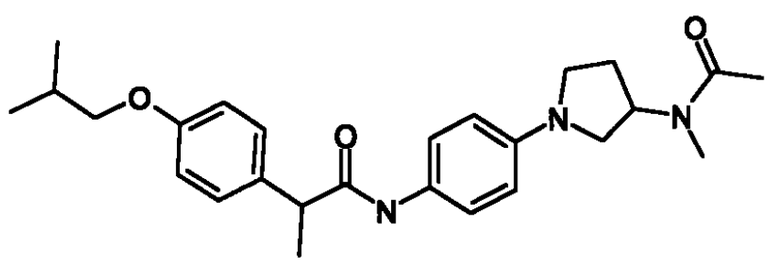
1-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-(4-fenoxi-fenil)-urea



Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C dimetil-pirrolidin-3-il-amina con 4-fluoro-nitrobenceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido, y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-fenoxianilina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 416,53 (C25H28N4O2); MS (ESI): 417 (M+H+).

Ejemplo 23

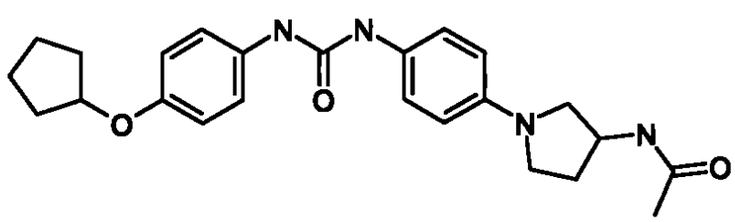
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-isobutoxi-fenil)-propionamida



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 2-(4-isobutoxi-fenil)-propiónico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 437,59 (C26H35N3O3); MS (ESI): 438 (M+H+).

Ejemplo 24

N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida

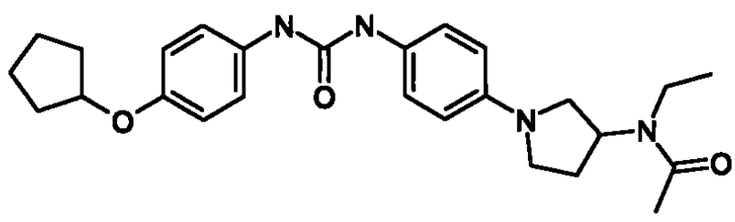


Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-pirrolidin-3-il-acetamida con 4-fluoro-nitrobenceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido, y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-ciclopentiloxi-anilina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 422,53 (C24H30N4O3); MS (ESI): 423 (M+H+).

De manera análoga, partiendo de las (*R*)- y (*S*)-N-pirrolidin-3-il-acetamidas se obtuvieron las (*R*)- y (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3--il)-acetamidas.

Ejemplo 25

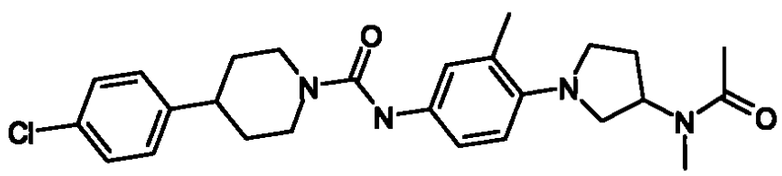
N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-etil-acetamida



Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-etil-N-pirrolidin-3-il--acetamida con 4-fluoro-nitrobenceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido, y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-ciclopentiloxi-anilina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 450,59 (C26H34N4O3); MS (ESI): 451 (M+H+).

Ejemplo 26

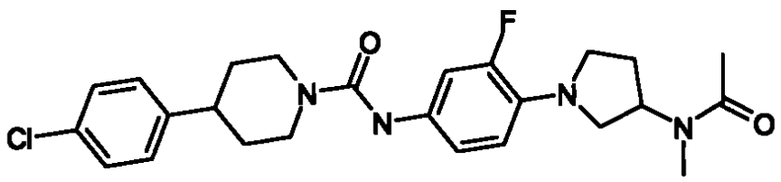
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-metil-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro--fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-metil-N-pirrolidin-3-il--acetamida con 1-fluoro-2-metil-4-nitro-benceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-(4--cloro-fenil)-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 469,03 (C26H33ClN4O2); MS (ESI): 469 (M+H+).

Ejemplo 27

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-3-fluor-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro--fenil)-piperidin-1-carboxílico

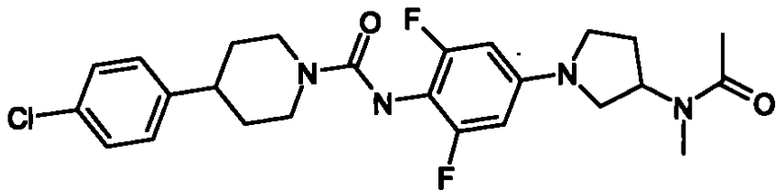


Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-metil-N-pirrolidin-3-il--acetamida con 1,2-difluoro-4-nitro-benceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-(4-cloro-fenil)-

-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 472,99 ($C_{25}H_{30}ClFN_4O_2$); MS (ESI): 473 (M+H+).

Ejemplo 28

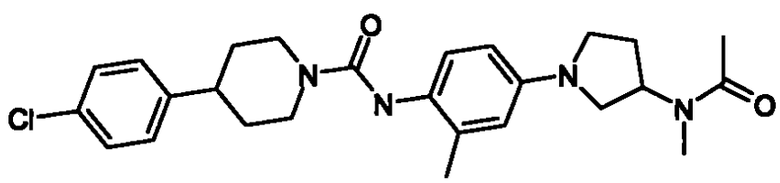
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-2,6-difluor-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro--fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-metil-N-pirrolidin-3-il--acetamida con 1,3,5-trifluoro-2-nitro-benceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-(4-cloro-fenil)--piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 490,99 ($C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_2$); MS (ESI): 491 (M+H+).

Ejemplo 29

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-2-metil-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro--fenil)-piperidin-1-carboxílico

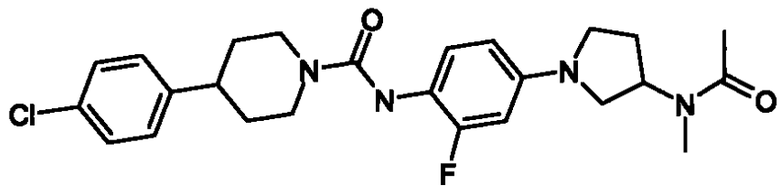


Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-metil-N-pirrolidin-3-il--acetamida con 4-fluoro-2-metil-1-nitro-benceno, se redujo con hidrógeno el

nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-(4--cloro-fenil)-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 469,03 (C26H33ClN4O2); MS (ESI): 469 (M+H+).

Ejemplo 30

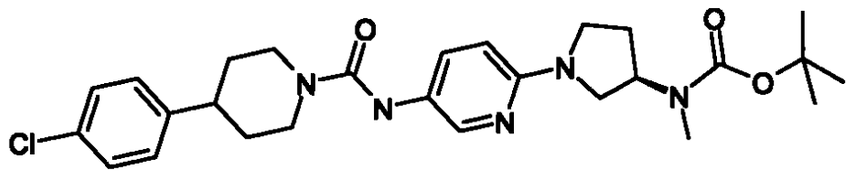
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-2-fluor-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro--fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-metil-N-pirrolidin-3-il--acetamida con 2,4-difluoro-1-nitro-benceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-(4-cloro-fenil)--piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 472,99 (C25H30ClFN4O2); MS (ESI): 473 (M+H+).

Ejemplo 31

Ester t-butílico de ácido (*R*)-[1-(5-{[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carbonil]-amino}--piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

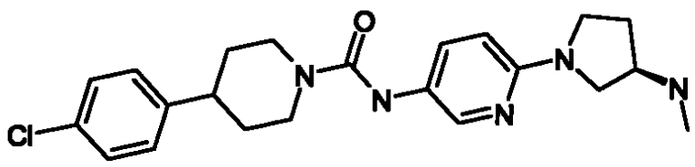


Se siguó la secuencia sintética para la obtención de éster t-butílico de ácido (*R*)-[1-(4-{[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil--carbámico partiendo de 2-cloro-5-nitropiridina en lugar de 4-fluoro-nitrobenceno. Se

obtuvo así el producto con peso molecular 514,07 (C27H36ClN5O3); MS (ESI): 514 (M+H+).

Ejemplo 32

[6-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido (*R*)-[4-(4-cloro-fenil)--piperidin-1-carboxílico

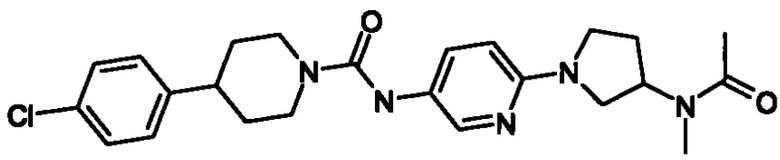


Se trató con ácido trifluoroacético, según el método G, éster t-butílico de ácido (*R*)-[1-(5-{[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carbonil]-amino}-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]--metil-carbámico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 413,95 (C22H28ClN5O); MS (ESI): 414 (M+H+).

De manera análoga se puede obtener [6-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3--il]-amida racémica de ácido [4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

Ejemplo 33

{6-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-amida de ácido 4-(4-cloro--fenil)-piperidin-1-carboxílico

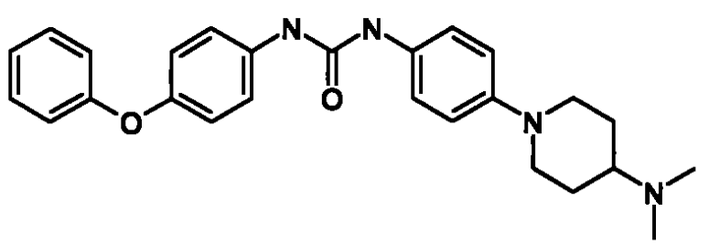


Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C N-metil-N-pirrolidin-3-il--acetamida con 2-cloro-5-nitropiridina, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-(4-cloro-fenil)-

piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 490,99 (C25H29ClF2N4O2); MS (ESI): 491 (M+H+).

Ejemplo 34

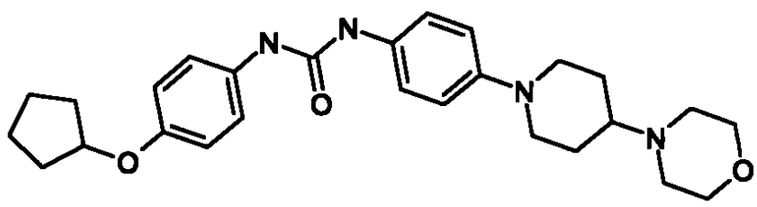
1-[4-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-fenil]-3-(4-fenoxi-fenil)-urea



Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C dimetil-piperidin-4-il-amina con 4-fluoro-nitrobenceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina ([1-(4-amino-fenil)-piperidina-4-il]-dimetil-amina) con CDI y 4-fenoxi-anilina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 430,55 (C26H30N4O2); MS (ESI): 431 (M+H+).

Ejemplo 35

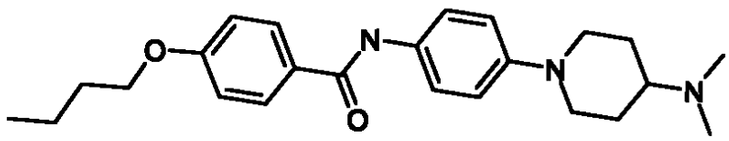
1-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(4-morfolina-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-urea



Se hizo reaccionar según los métodos A, B y C 4-piperidin-4-il-morfolina con 4-fluoro-nitrobenceno, se redujo con hidrógeno el nitrocompuesto obtenido y finalmente se hizo reaccionar la anilina con CDI y 4-ciclopentiloxi-anilina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 464,61 (C27H36N4O3); MS (ESI): 465 (M+H+).

Ejemplo 36

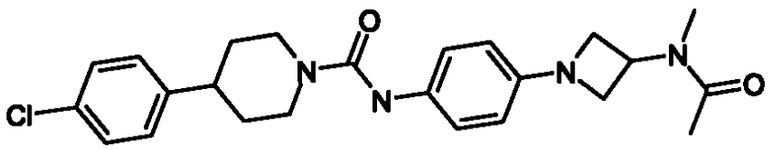
4-Butoxi-N-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-fenil]-benzamida



Se hizo reaccionar según el método E ([1-(4-amino-fenil)-piperidin-4-il]-dimetil--amina) con ácido 4-4-butoxi-benzoico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 395,55 (C24H33N3O2); MS (ESI): 396 (M+H+).

Ejemplo 37

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-azetidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)--piperidin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método A N-[1-(4-amino-fenil)-azetidin-3-il]-N--metil-acetamida con carbonildiimidazol y 4-(4-cloro-fenil)-piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 440,98 (C24H29ClN4O2); MS (ESI): 441 (M+H+).

N-[1-(4-Amino-fenil)-azetidin-3-il]-N-metil-acetamida

Se hidrogenó según el método B N-metil-N-[1-(4-nitro-fenil)-azetidin-3-il]--acetamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 219,29 (C12H17N3O); MS (ESI): 220 (M+H+).

446
497

N-Metil-N-[1-(4-nitro-fenil)-azetidin-3-il]-acetamida

Se alquiló con yodometano, según el método F, N-[1-(4-nitro-fenil)-azetidin-3-il]-acetamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 249,27 (C12H15N3O3); MS (ESI): 250 (M+H+).

N-[1-(4-Nitro-fenil)-azetidin-3-il]-acetamida

Se añadió anhídrido de ácido acético (0,6 mL) a una solución de 1-(4-nitro-fenil)-azetidin-3-ilamina (0,5 g) en piridina (1,2 mL). Transcurrida una hora se eliminaron las porciones volátiles. Se obtuvo así el producto con peso molecular 235,24 (C11H13N3O3); MS (ESI): 236 (M+H+).

1-(4-Nitro-fenil)-azetidin-3-ilamina

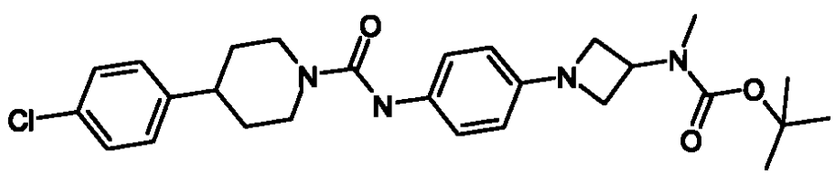
Se trató con ácido trifluoroacético según el método G éster t-butílico de ácido [1-(4-nitro-fenil)-azetidin-3-il]-carbámico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 193,21 (C9H11N3O2); MS (ESI): 194 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-nitro-fenil)-azetidin-3-il]-carbámico

Se hizo reaccionar según el método C éster t-butílico de ácido azetidin-3-il--carbámico con 4-fluoro-nitrobenceno. Se obtuvo así el producto con peso molecular 293,33 (C14H19N3O4); MS (ESI): 294 (M+H+).

Ejemplo 38

Ester t-butílico de ácido [1-(4-{[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carbonil]-amino}-fenil)--azetidin-3-il]-metil-carbámico



Se hizo reaccionar según el método A éster t-butílico de ácido [1-(4-amino--fenil)-azetidin-3-il]-metil-carbámico con carbonildiimidazol y 4-(4-cloro-fenil)--piperidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 499,06 (C27H35ClN4O3); MS (ESI): 499 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-fenil)-azetidin-3-il]-metil-carbámico

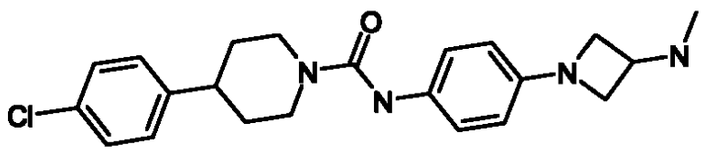
Se hidrogenó según el método B éster t-butílico de ácido metil-[1-(4-nitro-fenil)--azetidin-3-il]-carbámico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 277,37 (C15H23N3O2); MS (ESI): 278 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido metil-[1-(4-nitro-fenil)-azetidin-3-il]-carbámico

Se alquiló con yodometano, según el método F, éster t-butílico de ácido [1-(4--nitro-fenil)-azetidin-3-il]-carbámico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 307,35 (C15H21N3O4); MS (ESI): 308 (M+H+).

Ejemplo 39

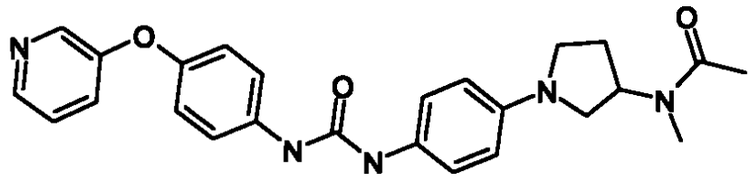
[4-(3-Metilamino-azetidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1--carboxílico



Se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético, según el método G, éster t-butílico de ácido [1-(4-{[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carbonil]-amino}-fenil)-azetidin-3-il]--metil-carbámico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 398,94 (C22H27ClN4O); MS (ESI): 399 (M+H+).

Ejemplo 40

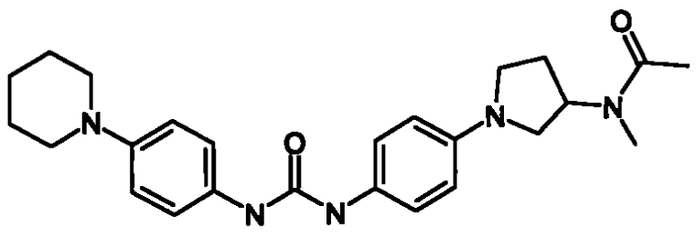
N-Metil-N-[1-(4-{3-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-ureido}-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida



Se hizo reaccionar según el método A N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con carbonildiimidazol y después con 4-(piridin-3-iloxi)-fenilamina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 445,53 ($C_{25}H_{27}N_5O_3$); MS (ESI): 446 (M+H+).

Ejemplo 41

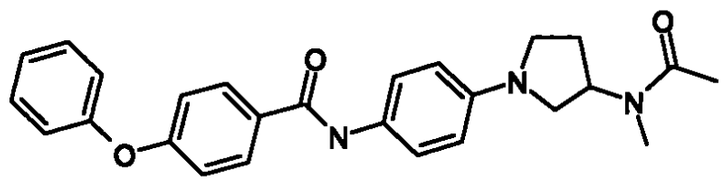
N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-piperidin-1-il-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida



Se hizo reaccionar según el método A N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con carbonildiimidazol y después con 4-piperidin-1-il-fenilamina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 435,57 ($C_{25}H_{33}N_5O_2$); MS (ESI): 436 (M+H+).

Ejemplo 42

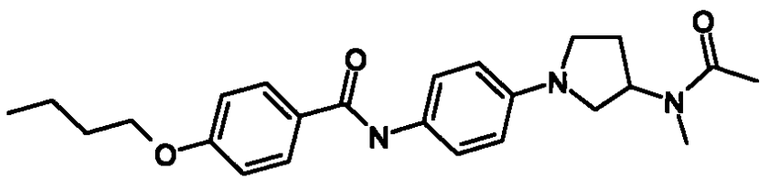
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4-fenoxi-benzamida



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 4-fenoxibenzoico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 429,52 ($C_{26}H_{27}N_3O_3$); MS (ESI): 430 (M+H+).

Ejemplo 43

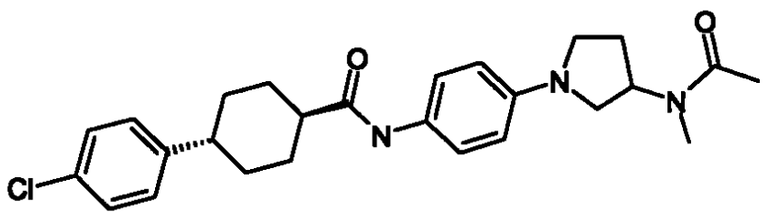
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4-butoxi-benzamida



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 4-butoxibenzoico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 409,53 ($C_{24}H_{31}N_3O_3$); MS (ESI): 410 (M+H+).

Ejemplo 44

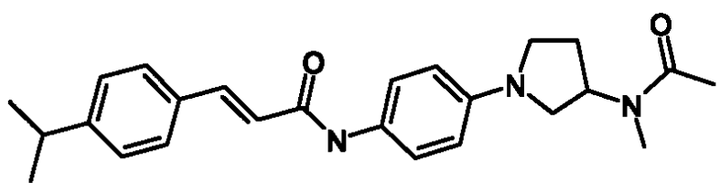
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)--ciclohexancarboxílico



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 4-(4-cloro-fenil)-ciclohexancarboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 454,02 (C26H32ClN3O2); MS (ESI): 454 (M+H+).

Ejemplo 45

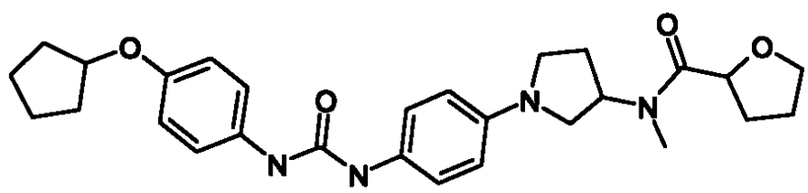
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 3-(4-isopropil-fenil)-acrílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 405,54 (C25H31N3O2); MS (ESI): 406 (M+H+).

Ejemplo 46

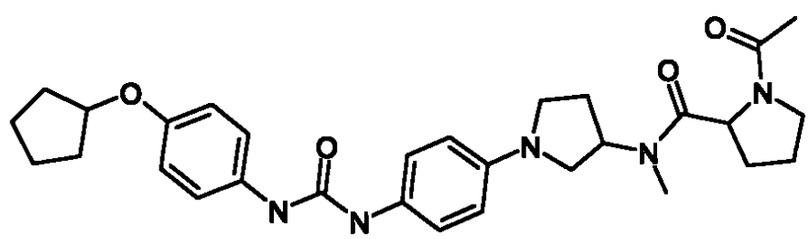
(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea con ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 492,62 (C28H36N4O4); MS (ESI): 493 (M+H+).

Ejemplo 47

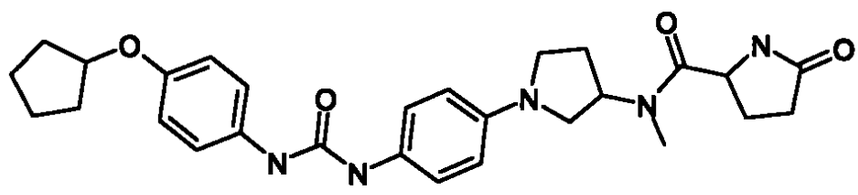
(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea con ácido 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 533,68 ($C_{30}H_{39}N_5O_4$); MS (ESI): 534 (M+H+).

Ejemplo 48

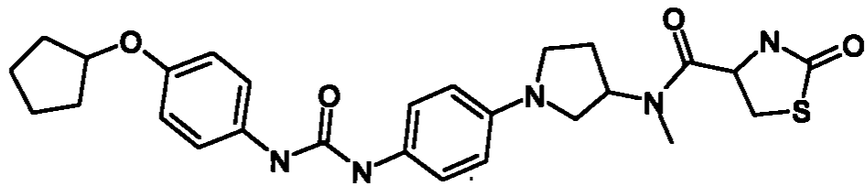
(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea con ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 505,62 ($C_{28}H_{35}N_5O_4$); MS (ESI): 506 (M+H+).

Ejemplo 49

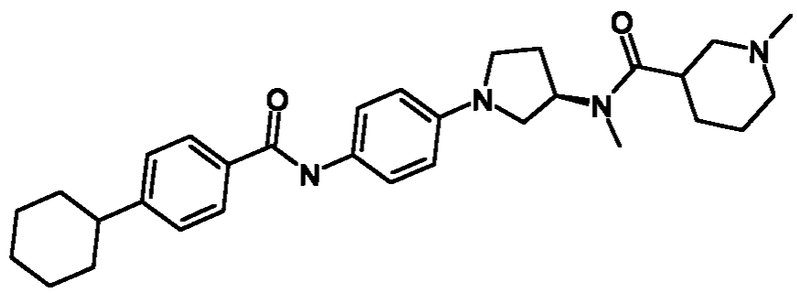
(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 2-oxo-tiazolidin-4-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea con ácido 2-oxo-tiazolidin-4-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 523,66 (C27H33N5O4S); MS (ESI): 524 (M+H+).

Ejemplo 50

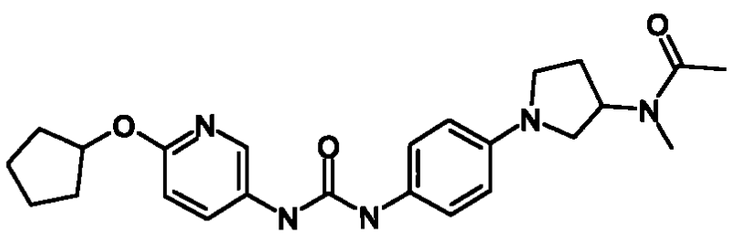
{1-[4-(4-Ciclohexil-benzoilamino)-fenil]-pirrolidin-3-il}-metil-amida de ácido (R)-1-metil-piperidin-3-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E (R)-4-ciclohexil-N-[4-(3-metilamino--pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida con ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 502,71 (C31H42N4O2); MS (ESI): 503 (M+H+).

Ejemplo 51

N-(1-{4-[3-(6-Ciclopentiloxi-piridin-3-il)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil--acetamida



Se hizo reaccionar según el método A N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con carbonildiimidazol y después con 6-ciclopentiloxi-piridin-3--ilamina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 437,55 (C24H31N5O3); MS (ESI): 438 (M+H+).

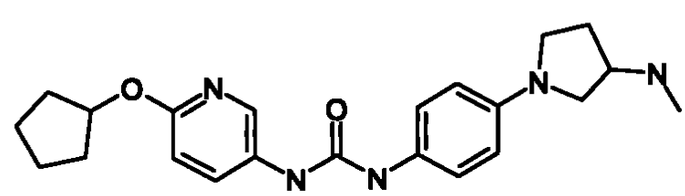
6-Ciclopentiloxi-piridin-3-ilamina

Se calentó durante 6 horas a 80 °C una mezcla de 5-nitro-piridin-2-ol (14,0 g), bromociclopentano (8,0 g), carbonato potásico (14 g) y DMF (200 mL). Tras enfriar se diluyó con agua la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice. El producto obtenido (2-ciclopentiloxi-5-nitro-piridina) fue hidrogenado según el método B.

Se obtuvo así el producto con peso molecular 178,24 (C10H14N2O); MS (ESI): 179 (M+H+).

Ejemplo 52

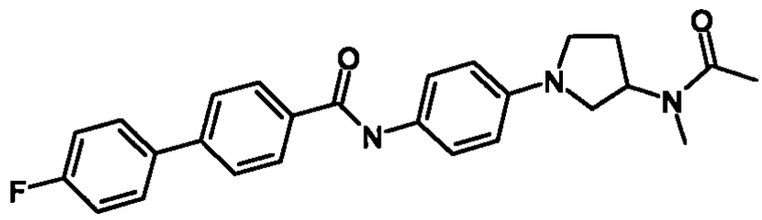
1-(6-Ciclopentiloxi-piridin-3-il)-3-[4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea



Se trató con lejía de sosa, según el método D, N-(1-{4-[3-(6-ciclopentiloxi--piridin-3-il)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 395,51 ($C_{22}H_{29}N_5O_2$); MS (ESI): 395 (M+H+).

Ejemplo 53

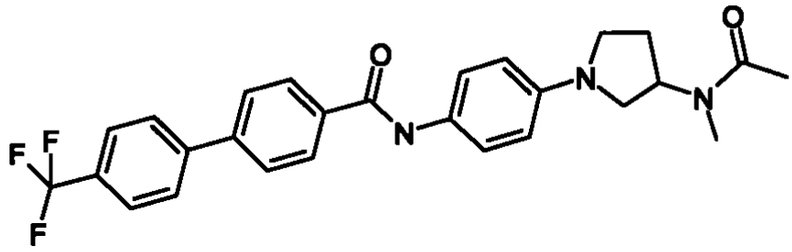
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4'-fluoro-bifenil-4--carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 431,51 ($C_{26}H_{26}FN_3O_2$); MS (ESI): 432 (M+H+).

Ejemplo 54

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4'-trifluorometil--bifenil-4-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 481,52 ($C_{27}H_{26}F_3N_3O_2$); MS (ESI): 482 (M+H+).

Ejemplos 55 – 103

Se hizo reaccionar según el método E 1-(4-fenoxi-fenil)-3-[4-(3-metilamino--pirrolidin-1-il)-fenil]-urea con diversos ácidos carboxílicos. En la Tabla 2 están resumidos los productos.

Ejemplos 104 – 144

Se hizo reaccionar según el método E 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea con diversos ácidos carboxílicos. En la Tabla 3 están resumidos los productos.

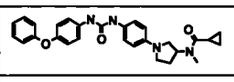
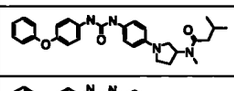
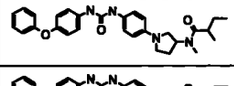
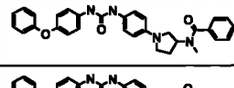
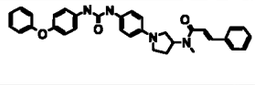
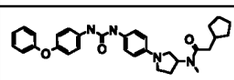
Ejemplos 145-185

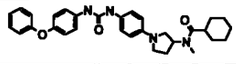
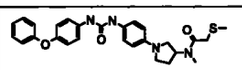
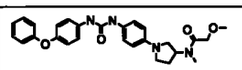
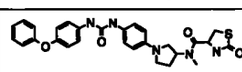
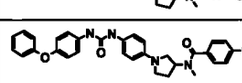
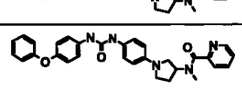
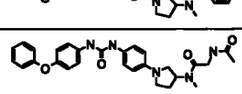
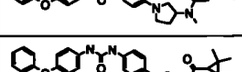
Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con diversos ácidos carboxílicos. En la Tabla 4 están resumidos los productos.

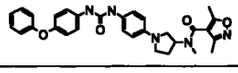
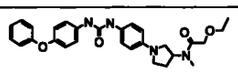
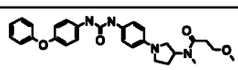
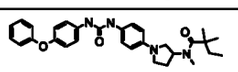
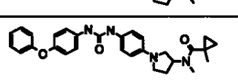
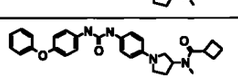
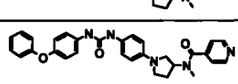
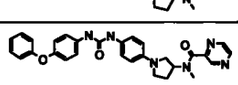
Ejemplos 186-234

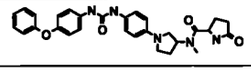
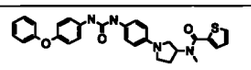
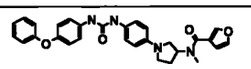
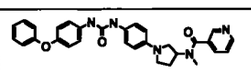
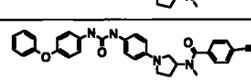
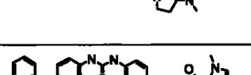
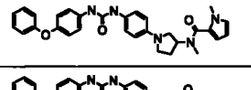
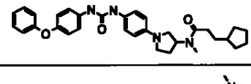
Se hizo reaccionar según el método A N-[1-(a-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con carbonildiimidazol y después con diversas aminas. En la Tabla 5 están resumidos los productos.

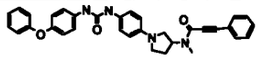
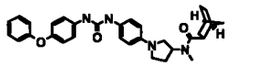
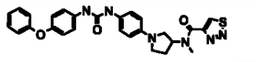
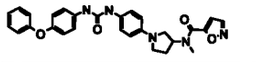
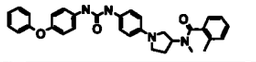
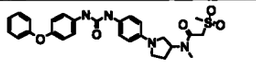
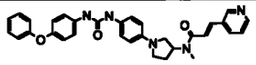
Tabla 2

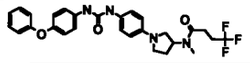
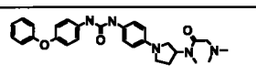
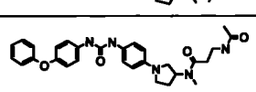
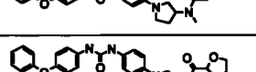
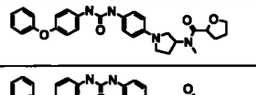
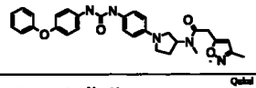
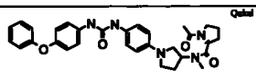
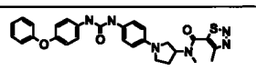
Ej. nº.	Estructura	Nombre	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
55		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido ciclopropancarboxílico	C28H30N4O3	470,58	471
56		3,N-Dimetil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-butiramida	C29H34N4O3	486,62	487
57		2,N-Dimetil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-butiramida	C29H34N4O3	486,62	487
58		N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-benzamida	C31H30N4O3	506,61	507
59		(E)-N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-3-fenil-acrilamida	C33H32N4O3	532,65	533
60		2-Ciclopentil-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C31H36N4O3	512,66	513

61		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido ciclohexancarboxílico	C31H36N4O3	512,66	513
62		N-metil-2-metilsulfanil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C27H30N4O3S	490,63	491
63		2-Metoxi-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C27H30N4O4	474,56	475
64		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 2-oxo-tiazolidin-4-carboxílico	C28H29N5O4S	531,64	532
65		4-fluoro-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-benzamida	C31H29FN4O3	524,60	525
66		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico	C30H29N5O3	507,60	508
67		2-Acetilamino-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C28H31N5O4	501,59	502
68		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropancarboxílico	C32H38N4O3	526,68	527

69		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico	C30H31N5O4	525,61	526
70		2-Etoxi-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C28H32N4O4	488,59	489
71		3-Metoxi-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-propionamid	C28H32N4O4	488,59	489
72		2,2,N-Trimetil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-butiramida	C30H36N4O3	500,65	501
73		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 1-metil-ciclopropancarboxílico	C29H32N4O3	484,60	485
74		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido ciclobutancarboxílico	C29H32N4O3	484,60	485
75		N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-isonicotinamida	C30H29N5O3	507,60	508
76		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido pirazin-2-carboxílico	C29H28N6O3	508,58	509

77		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico	C29H31N5O4	513,60	514
78		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido tiofen-2-carboxílico	C29H28N4O3S	512,64	513
79		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido furan-3-carboxílico	C29H28N4O4	496,57	497
80		N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-nicotinamida	C30H29N5O3	507,60	508
81		4-ciano-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-benzamida	C32H29N5O3	531,62	532
82		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	C30H31N5O3	509,61	510
83		3-ciclopentil-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-propionamida	C32H38N4O3	526,68	527
84		N,N,N'-Trimetil-N'-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-succinamida	C30H35N5O4	529,64	530

85		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 3-fenil-propiónico	C33H30N4O3	530,63	531
86		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido (1R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico	C32H36N4O3	524,67	525
87		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido [1,2,3]tiadiazol-4-carboxílico	C27H26N6O3S	514,61	515
88		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico	C28H27N5O4	497,56	498
89		2,N-Dimetil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-benzamida	C32H32N4O3	520,64	521
90		2-Metansulfonil-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C27H30N4O5S	522,63	523
91		(E)-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida	C32H31N5O3	533,64	534

92		4,4,4-Trifluoro-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-butiramida	C28H29F3N4O3	526,56	527
93		2-Dimetilamino-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C28H33N5O3	487,61	488
94		3-Acetilamino-N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-propionamida	C29H33N5O4	515,62	516
95		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico	C29H32N4O4	500,60	501
96		N-metil-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C30H31N5O4	525,61	526
97		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido (S)-1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico	C31H35N5O4	541,66	542
98		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	C28H28N6O3S	528,64	529
99		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico	C30H32N6O3	524,63	525

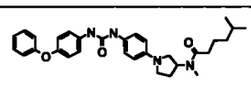
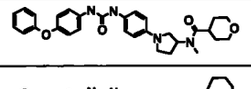
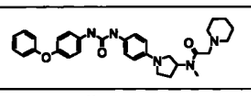
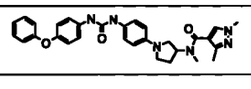
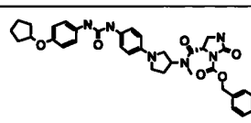
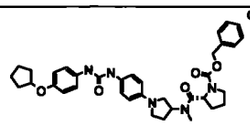
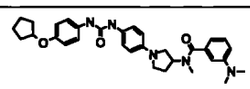
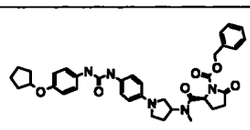
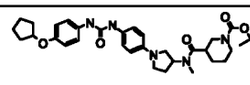
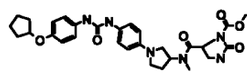
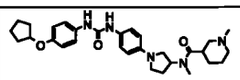
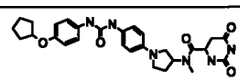
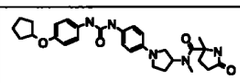
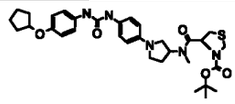
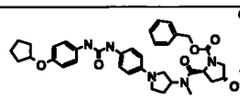
100		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-metil-hexanoico	C31H38N4O3	514,67	515
101		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico	C30H34N4O4	514,63	515
102		N-metil-N-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-2-piperidin-1-il-acetamida	C31H37N5O3	527,67	528
103		Metil-(1-{4-[3-(4-fenoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico	C30H32N6O3	524,63	525

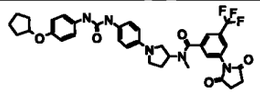
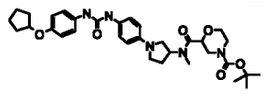
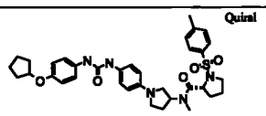
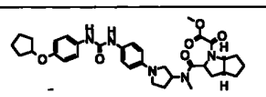
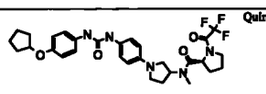
Tabla 3

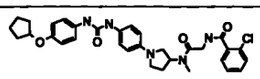
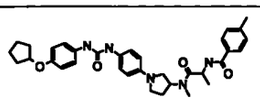
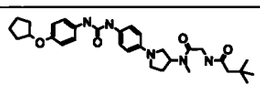
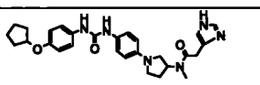
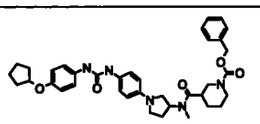
Ej. nº.	Estructura	Nombre	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
104		Éster bencílico de ácido (S)-5-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-2-oxo-imidazolidin-1--carboxílico	C35H40N6O6	640,75	641

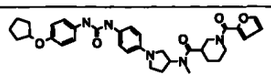
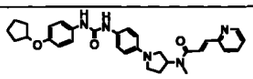
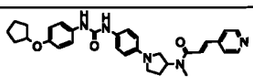
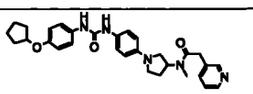
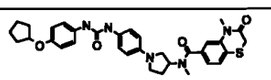
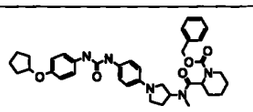
514

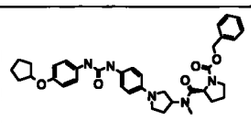
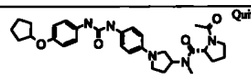
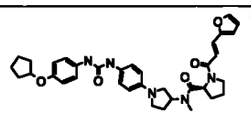
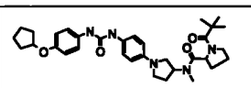
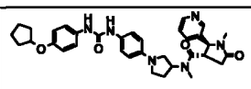
105		Ester bencílico de ácido (R)-2-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-pirrolidin-1--carboxílico	C36H43N5O5	625,77	626
106		N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-3-dimetilamino-N--metil-benzamida	C32H39N5O3	541,70	542
107		Ester bencílico de ácido (S)-2-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-5-oxo-pirrolidin-1--carboxílico	C36H41N5O6	639,76	640
108		Ester t-butílico de ácido 3-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-piperidin-1--carboxílico	C34H47N5O5	605,78	606
109		Ester bencílico de ácido 5-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-2-oxo-imidazolidin-1--carboxílico	C35H40N6O6	640,75	641

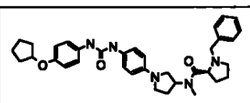
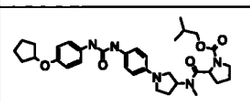
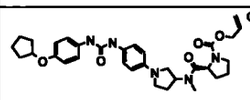
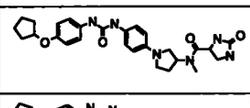
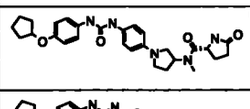
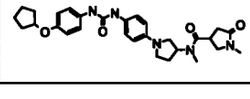
110		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico	C30H41N5O3	519,69	520
111		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 2,6-dioxo-hexahidro-pirimidin-4-carboxílico	C28H34N6O5	534,62	535
112		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 2-metil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico	C29H37N5O4	519,65	520
113		Ester t-butílico de ácido 4-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-tiazolidin-3--carboxílico	C32H43N5O5S	609,79	610
114		Ester benzílico de ácido (2S,4R)-4-t-butoxi--2-[(1-{4-[3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbamoil]--pirrolidin-1-carboxílico	C40H51N5O6	697,88	698

115		N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-3-(2,5-dioxo-pirrolidin--1-il)-N-metil-5-trifluorometil-benzamida	C35H36F3N5O5	663,70	664
116		Ester t-butílico de ácido 2-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-morfolin-4--carboxílico	C33H45N5O6	607,76	608
117	 Quiral	(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido (R)-1-(toluen-4-sulfonil)-pirrolidin-2--carboxílico	C35H43N5O5S	645,83	646
118		Ester metílico de ácido {(3aS,6aS)-2-[(1-{4--[3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-metil-carbamoil]-hexahidro--ciclopenta[b]pirrol-1-il}-oxo-acético	C34H43N5O6	617,75	618
119	 Quiral	(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido (S)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-pirrolidin-2--carboxílico	C30H36F3N5O4	587,65	588

120		2-Cloro-N-{[(1-{4-[3-(4-ciclopentiloxi-fenil)--ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil--carbamoil]-metil}-benzamida	C32H36ClN5O4	590,13	590
121		N-{1-[(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)--ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil--carbamoil]-etil}-4-metil-benzamida	C34H41N5O4	583,74	584
122		N-{[(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbamoil]-metil}--3,3-dimetil-butiramida	C31H43N5O4	549,72	550
123		N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)-N--metil-acetamida	C28H34N6O3	502,62	503
124		Ester benc[lico de ácido 3-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-piperidin-1--carboxílico	C37H45N5O5	639,80	640

125		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido1-(furan-2-carbonil)-piperidin-3--carboxílico	C34H41N5O5	599,74	600
126		(E)-N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)--ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-3--piridin-2-il-acrilamida	C31H35N5O3	525,66	526
127		(E)-N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)--ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-3--piridin-4-il-acrilamida	C31H35N5O3	525,66	526
128		N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-2-piridin-3-il--acetamida	C30H35N5O3	513,65	514
129		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H--benzo[1,4]tiazin-6-carboxílico	C33H37N5O4S	599,76	600
130		Ester bencílico de ácido 2-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-piperidin-1--carboxílico	C37H45N5O5	639,80	640

131		Ester benzílico de ácido (S)-2-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbamoil]-pirrolidin-1--carboxílico	C36H43N5O5	625,77	626
132		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido (R)-1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico	C30H39N5O4	533,68	534
133		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido (S)-1-((E)-3-furan-2-il-acriloil)-pirrolidin-2--carboxílico	C35H41N5O5	611,75	612
134		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 1-(2,2-dimetil-propionil)-pirrolidina-2--carboxílico	C33H45N5O4	575,76	576
135		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido (trans)-1-metil-5-oxo-2-piridin-3-il--pirrolidin-3-carboxílico	C34H40N6O4	596,74	597

136	 Quiral	(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido (S)-1-benzil-pirrolidin-2-carboxílico	C35H43N5O3	581,76	582
137		Ester isobutílico de ácido 2-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-pirrolidin-1--carboxílico	C33H45N5O5	591,76	592
138	 Quiral	Ester arílico de ácido (S)-2-[(1-{4-[3-(4--ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-metil-carbamoil]-pirrolidin-1--carboxílico	C32H41N5O5	575,71	576
139		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico	C27H34N6O4	506,61	507
140	 Quiral	(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico	C28H35N5O4	505,62	506
141		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	C29H37N5O4	519,65	520

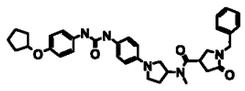
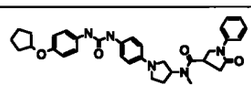
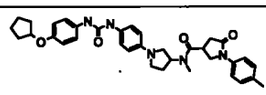
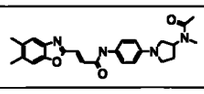
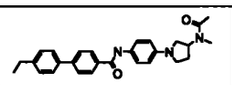
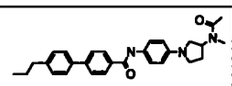
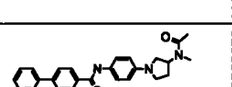
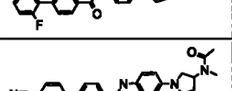
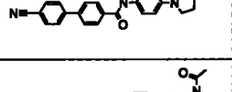
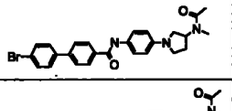
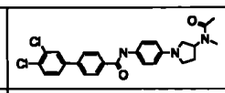
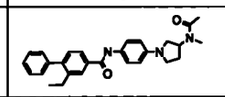
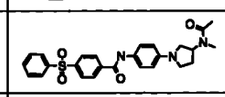
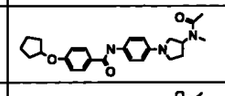
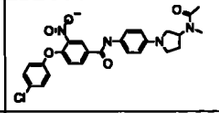
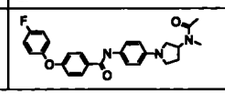
142		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 1-benzil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	C35H41N5O4	595,75	596
143		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 5-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	C34H39N5O4	581,72	582
144		(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-amida de ácido 5-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico	C35H41N5O4	595,75	596

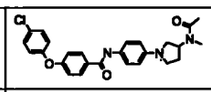
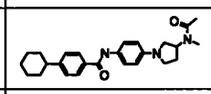
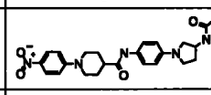
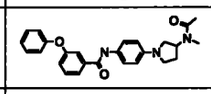
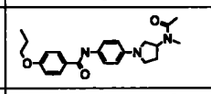
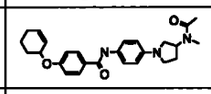
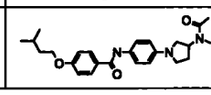
Tabla 4

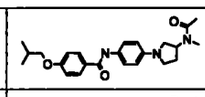
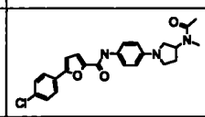
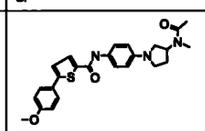
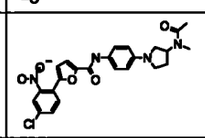
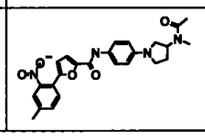
Ej. nº	Estructura	Nombre	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
145		(E)-N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}--3-(5,6-dimetil-benzoxazol-2-il)-acrilamida	C25H28N4O3	432,53	433

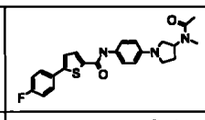
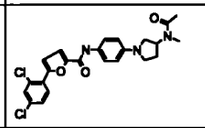
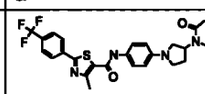
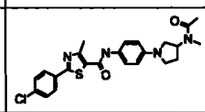
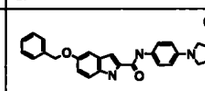
146		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico	C28H31N3O2	441,58	442
147		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4'-propil-bifenil-4-carboxílico	C29H33N3O2	455,61	456
148		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico	C26H26FN3O2	431,51	432
149		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico	C27H26N4O2	438,53	439
150		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4'-bromo-bifenil-4-carboxílico	C26H26BrN3O2	492,42	492
151		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4'-etoxi-bifenil-4-carboxílico	C28H31N3O3	457,58	458

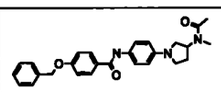
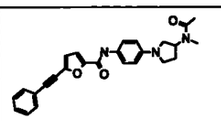
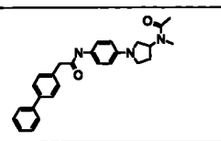
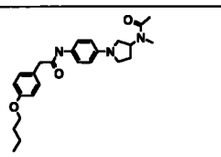
152		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 3',4'-dicloro-bifenil-4-carboxílico	C26H25Cl2N3O2	482,41	482
153		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 2-etil-bifenil-4-carboxílico	C28H31N3O2	441,58	442
154		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--bencenosulfonil-benzamida	C26H27N3O4S	477,59	478
155		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--ciclopentiloxi-benzamida	C25H31N3O3	421,54	422
156		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--(4-cloro-fenoxi)-3-nitro-benzamida	C26H25ClN4O5	508,97	509
157		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--(4-fluoro-fenoxi)-benzamida	C26H26FN3O3	447,51	448

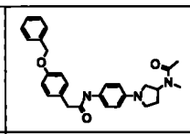
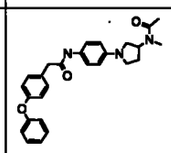
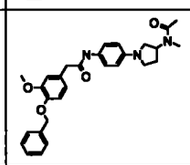
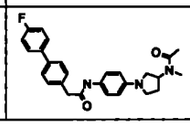
524

158		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--(4-cloro-fenoxi)-benzamida	C26H26ClN3O3	463,97	464
159		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--ciclohexil-benzamida	C26H33N3O2	419,57	420
160		1-(4-Nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico{4-[3-(acetil--metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida	C25H31N5O4	465,56	466
161		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-3--fenoxi-benzamida	C26H27N3O3	429,52	430
162		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--propoxi-benzamida	C23H29N3O3	395,51	396
163		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--(ciclohex-2-eniloxi)-benzamida	C26H31N3O3	433,56	434
164		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--(3-metil-butoxi)-benzamida	C25H33N3O3	423,56	424

165		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--isobutoxi-benzamida	C24H31N3O3	409,53	410
166		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-furan-2-carboxílico	C24H24ClN3O3	437,93	438
167		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico	C25H27N3O3S	449,58	450
168		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-(4-cloro-2-nitro-fenil)-furan-2-carboxílico	C24H23ClN4O5	482,93	483
169		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-(4-metil-2-nitro-fenil)-furan-2-carboxílico	C25H26N4O5	462,51	463

170		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico	C24H24FN3O2S	437,54	438
171		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-(2,4-dicloro-fenil)-furan-2-carboxílico	C24H23Cl2N3O3	472,38	472
172		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-tiazol-5--carboxílico	C25H25F3N4O2S	502,56	503
173		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	C24H25ClN4O2S	469,01	469
174		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico	C29H30N4O3	482,59	483

175		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4--benziloxi-benzamida	C27H29N3O3	443,55	444
176		{4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-feniletinil-furan-2-carboxílico	C26H25N3O3	427,51	428
177		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2--bifenil-4-il-acetamida	C27H29N3O2	427,55	428
178		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2--(4-butoxi-fenil)-acetamida	C25H33N3O3	423,56	424

179		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-benziloxi-fenil)-acetamida	C28H31N3O3	457,58	458
180		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida	C27H29N3O3	443,55	444
181		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-benziloxi-3-metoxi-fenil)-acetamida	C29H33N3O4	487,60	488
182		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-acetamida	C27H28FN3O2	445,54	446

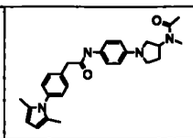
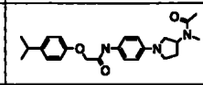
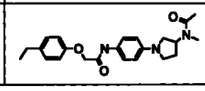
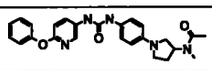
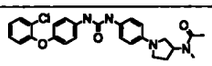
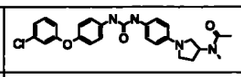
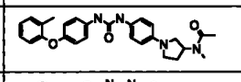
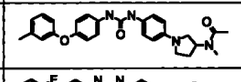
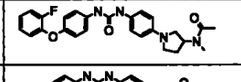
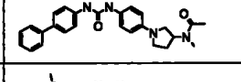
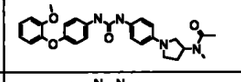
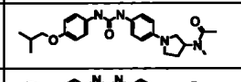
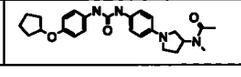
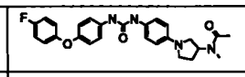
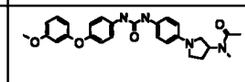
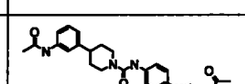
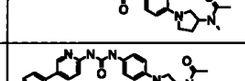
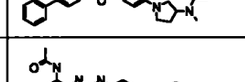
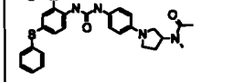
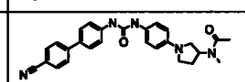
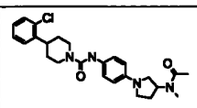
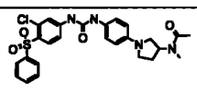
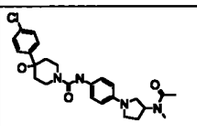
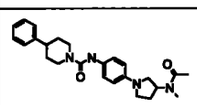
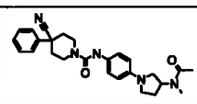
183		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-[4--(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-acetamida	C27H32N4O2	444,58	445
184		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2--(4-isopropil-fenoxi)-acetamida	C24H31N3O3	409,53	410
185		N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2--(4-etil-fenoxi)-acetamida	C23H29N3O3	395,51	396

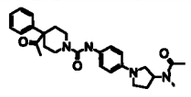
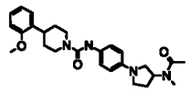
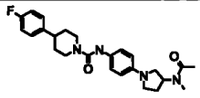
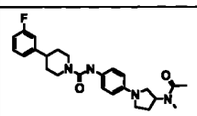
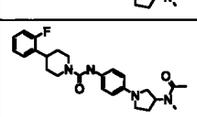
Tabla 5

Ej. nº	Estructura	Nombre	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
186		N-Metil-N-(1-{4-[3-(6-fenoxi-piridin-3-il)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C25H27N5O3	445,53	446
187		N-[1-(4-{3-[4-(2-Cloro-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C26H27ClN4O3	478,98	479

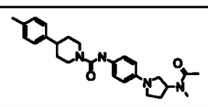
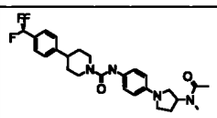
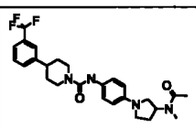
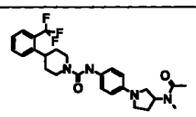
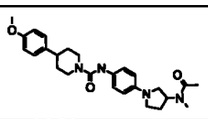
188		N-[1-(4-{3-[4-(3-Cloro-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C26H27ClN4O3	478,98	479
189		N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-o-toliloxi-fenil)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-acetamida	C27H30N4O3	458,57	459
190		N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-m-toliloxi-fenil)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-acetamida	C27H30N4O3	458,57	459
191		N-[1-(4-{3-[4-(2-Fluor-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C26H27FN4O3	462,53	463
192		N-{1-[4-(3-Bifenil-4-il-ureido)-fenil]-pirrolidin-3-il}-N--metil-acetamida	C26H28N4O2	428,54	429
193		N-[1-(4-{3-[4-(2-Metoxi-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C27H30N4O4	474,56	475
194		N-(1-{4-[3-(4-Isobutoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin--3-il)-N-metil-acetamida	C24H32N4O3	424,55	425
195		N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C25H32N4O3	436,56	437

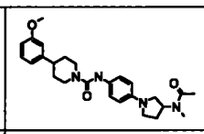
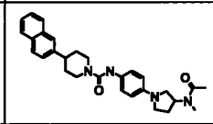
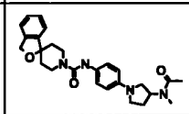
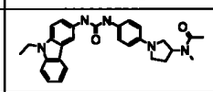
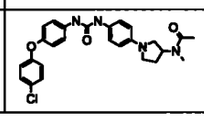
196		N-[1-(4-{3-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C26H27FN4O3	462,53	463
197		N-[1-(4-{3-[4-(3-Metoxi-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C27H30N4O4	474,56	475
198		4-(3-Acetilamino-fenil)-piperidin-1-carboxílico {4-[3--(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida	C27H35N5O3	477,61	478
199		N-Metil-N-(1-{4-[3-(5-fenil-piridin-2-il)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-acetamida	C25H27N5O2	429,53	430
200		N-(1-{4-[3-(2-Acetilamino-4-fenilsulfanil-fenil)--ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C28H31N5O3S	517,65	518
201		N-(1-{4-[3-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C27H27N5O2	453,55	454
202		N-(1-{4-[3-(2-Metoxi-bifenil-4-il)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C27H30N4O3	458,57	459

203		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(2-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico	C25H31ClN4O2	455,00	455
204		N-(1-{4-[3-(4-Bencensulfonil-3-cloro-fenil)-ureido]--fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C26H27ClN4O4S	527,05	527
205		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1--carboxílico	C25H31ClN4O3	471,00	471
206		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-fenil-piperidin-1-carboxílico	C25H32N4O2	420,56	421
207		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-4-fenil-piperidin-1-carboxílico	C26H31N5O2	445,57	446

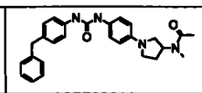
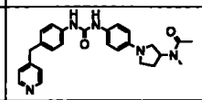
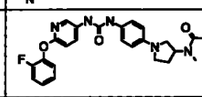
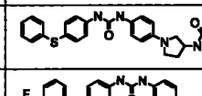
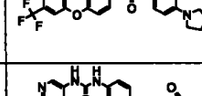
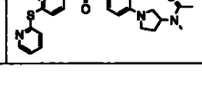
208		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-acetil-4-fenil-piperidin-1-carboxílico	C27H34N4O3	462,60	463
209		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico	C26H34N4O3	450,59	451
210		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico	C25H31FN4O2	438,55	439
211		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(3-fluor-fenil)-piperidin-1-carboxílico	C25H31FN4O2	438,55	439
212		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(2-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico	C25H31FN4O2	438,55	439

534

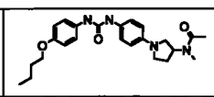
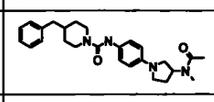
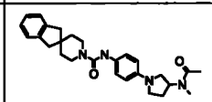
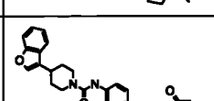
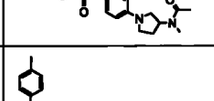
213		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-p-tolil-piperidin-1-carboxílico	C26H34N4O2	434,59	435
214		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-1--carboxílico	C26H31F3N4O2	488,56	489
215		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-1--carboxílico	C26H31F3N4O2	488,56	489
216		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(2-trifluormetil-fenil)-piperidin-1–carboxílico	C26H31F3N4O2	488,56	489
217		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico	C26H34N4O3	450,59	451

218		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(3-metoxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico	C26H34N4O3	450,59	451
219		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-naftalen-2-il-piperidin-1-carboxílico	C29H34N4O2	470,62	471
220		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido benzo[c]-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8--carboxílico	C26H32N4O3	448,57	449
221		N-(1-{4-[3-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-ureido]-fenil}--pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C28H31N5O2	469,59	470
222		N-[1-(4-{3-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C26H27ClN4O3	478,98	479

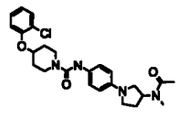
536

223		N-(1-{4-[3-(4-Bencil-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C27H30N4O2	442,57	443
224		N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C28H30F3N5O4	443,55	444
225		N-[1-(4-{3-[6-(2-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-ureido}-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida	C25H26FN5O3	463,52	464
226		N-Metil-N-(1-{4-[3-(4-fenilsulfanil-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-acetamida	C26H28N4O2S	460,60	461
227		N-Metil-N-[1-(4-{3-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-ureido}-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida	C27H27F3N4O3	512,54	513
228		N-Metil-N-[1-(4-{3-[6-(piridin-2-ilsulfanil)-piridin-3-il]-ureido}-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida	C26H27F3N6O4S	462,58	463

537

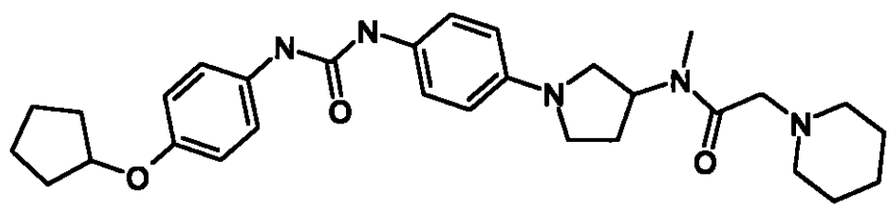
229		N-(1-{4-[3-(4-Butoxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida	C24H32N4O3	424,55	425
230		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico	C26H34N4O2	434,59	435
231		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido benzo-8-aza-espiro[4.5]decan-8–carboxílico	C27H34N4O2	446,60	447
232		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-benzofuran-3-il-piperidin-1-carboxílico	C27H32N4O3	460,58	461
233		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-p-toliloxi-piperidin-1-carboxílico	C26H34N4O3	450,59	451

538

234		{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 4-(2-cloro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico	C25H31ClN4O3	471,00	471

Ejemplo 235

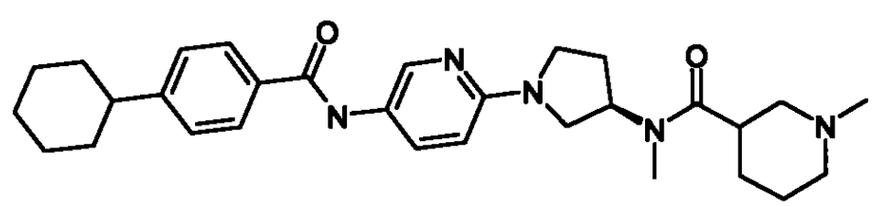
N-(1-{4-[3-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-ureido]-fenil}-pirrolidin-3-il)-N-metil-2-piperidin--1-il-acetamida



Se hizo reaccionar según el método E 1-(4-ciclopentiloxi-fenil)-3-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-urea con ácido piperidin-1-il-acético. Se obtuvo así el producto con peso molecular 519,69 (C30H41N5O3); MS (ESI): 520 (M+H+).

Ejemplo 236

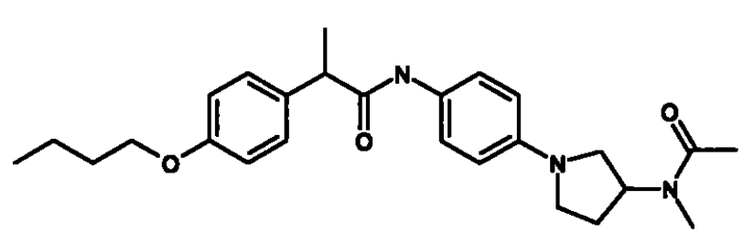
{(*R*)-1-[5-(4-Ciclohexil-benzoilamino)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metil-amida de ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E (*R*)-4-ciclohexil-N-[6-(3-metilamino--pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-benzamida con ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 503,69 (C30H41N5O2); MS (ESI): 504 (M+H+).

Ejemplo 237

N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-butoxi-fenil)-propionamida



Método H

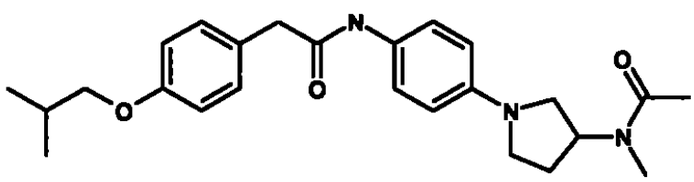
Se añadieron carbonato de cesio (36 mg) y bromuro de n-butilo (15 mg) a una solución de N-{4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-hidroxi-fenil)--propionamida (27 mg) en DMF (1 mL). Transcurridas 2 horas de tiempo de reacción a temperatura ambiente se añadió agua a la preparación, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, se concentró, y se cristalizó el residuo en dietiléter/metanol. Se obtuvo así el producto con peso molecular 437,59 (C26H35N3O3); MS(ESI): 438 (M+H+).

N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-hidroxi-fenil)-propionamida

Se hizo reaccionar según el método I N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-m-etil-acetamida con ácido 2-(4-hidroxifenil)-propiónico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 381,48 (C22H27N3O3); MS(ESI): 382 (M+H+).

Ejemplo 238

N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-isobutoxi-fenil)-acetamida



Se hizo reaccionar según el método H N-{4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1--il]-fenil}-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamida con bromuro de isobutilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 423,56 (C25H33N3O3); MS(ESI): 424 (M+H+).

N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-hidroxi-fenil)-acetamida

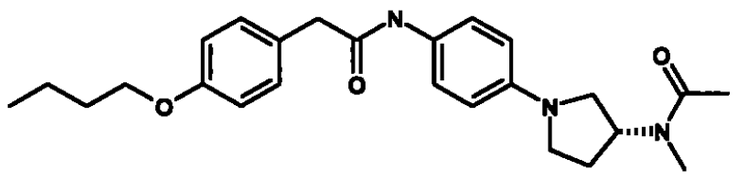
Método I

Se agitaron durante 3 horas a temperatura ambiente ácido 4-hidroxifenilacético (305 mg), 1-hidroxibenzotriazol (300 mg) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3--etilcarbodiimida (480 mg) en DMF (5 mL), junto con N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin--3-il]-N-metil-acetamida (470 mg). Después se añadió agua a la preparación, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro

sódico, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se cristalizó en dietiléter. Se obtuvo así el producto con peso molecular 367,45 ($C_{21}H_{25}N_3O_3$); MS(ESI): 368 (M+H+).

Ejemplo 239

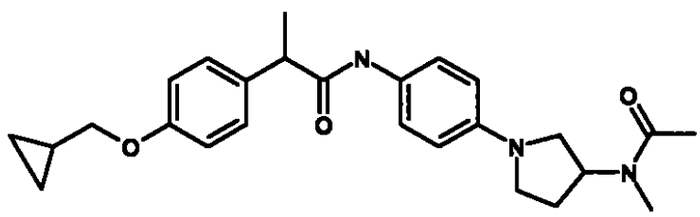
(*R*)-N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-butoxi-fenil)-acetamida



Se hizo reaccionar según el método E (*R*)-N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]--N-metil-acetamida con ácido 4-butoxifenilacético. Se obtuvo así el producto con peso molecular 423,56 ($C_{25}H_{33}N_3O_3$); MS(ESI): 424 (M+H+).

Ejemplo 240

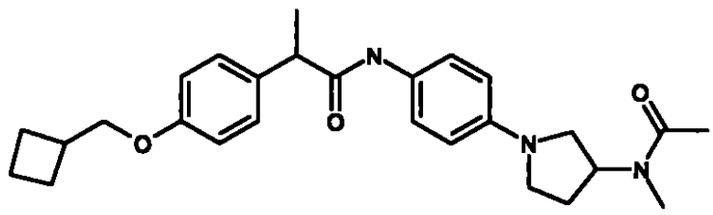
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)--propionamida



Se hizo reaccionar según el método H N-{4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1--il]-fenil}-2-(4-hidroxi-fenil)-propionamida con bromometilciclopropano. Se obtuvo así el producto con peso molecular 435,57 ($C_{26}H_{33}N_3O_3$); MS(ESI): 436 (M+H+).

Ejemplo 241

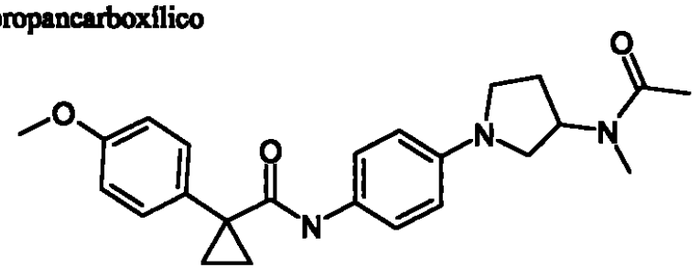
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-(4-ciclobutilometoxi-fenil)--propionamida



Se hizo reaccionar según el método H N-{4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1--il]-fenil}-2-(4-hidroxi-fenil)-propionamida con bromometilciclobutano. Se obtuvo así el producto con peso molecular 449,60 ($C_{27}H_{35}N_3O_3$); MS(ESI): 450 (M+H+).

Ejemplo 242

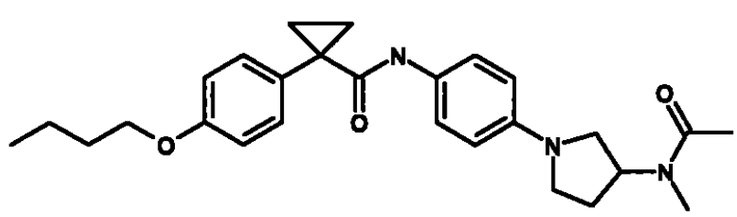
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 1-(4-metoxi-fenil)--ciclopropancarboxílico



Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida con ácido 1-(4-metoxifenil)-1-ciclopropancarboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 407,52 ($C_{24}H_{29}N_3O_3$); MS(ESI): 408 (M+H+).

Ejemplo 243

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 1-(4-butoxi-fenil)--ciclopropancarboxílico



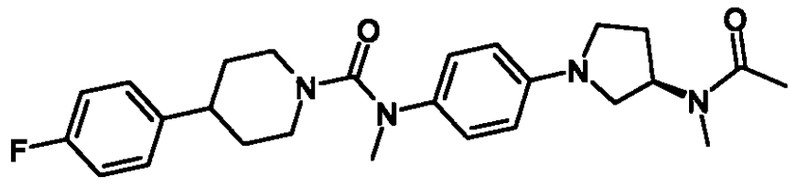
Se hizo reaccionar según el método H {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]--fenil}-amida de ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-ciclopropancarboxílico con bromuro de n-butilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 449,60 (C27H35N3O3); MS(ESI): 450 (M+H+).

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 1-(4-hidroxi-fenil)--ciclopropancarboxílico

A 0°C se añadió tribromuro de boro-sulfuro de dimetilo (460 mg) a una solución de {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 1-(4-metoxi-fenil)--ciclopropancarboxílico (540 mg) en diclorometano (5,5 mL). Transcurridas 12 horas de tiempo de reación a temperatura ambiente se añadió agua a la preparación, se separaron las fases, y se extrajo con diclorometano la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía (gel de sílice, tolueno/etanol/acetato de etilo 8:1:1, con adición de 0,1% de trietilamina). Se obtuvo así el producto con peso molecular 393,49 (C23H27N3O3); MS(ESI): 394 (M+H+).

Ejemplo 244

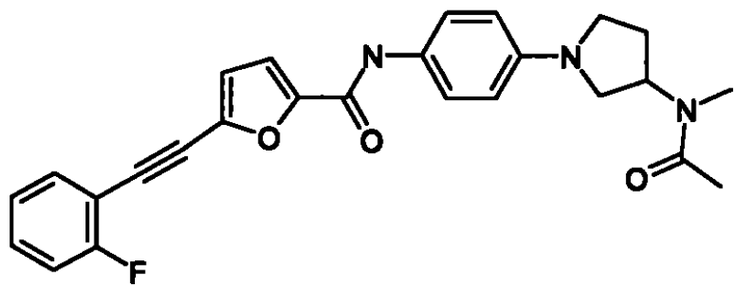
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-N-metil-amida de ácido (*R*)-4-(4--fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico



A una suspensión de hidruro sódico (al 95% en aceite; 0,005 g) en DMF (1 mL) se añadió {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido (*R*)-4-(4--fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico (22 mg). Una vez terminado el desprendimiento de gas se añadió yodometano (0,02 mL). Al cabo de dos horas se hidrolizó cuidadosamente con agua la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, se concentró, y se cristalizó el residuo en pentano. Se obtuvo así el producto con peso molecular 452,58 (C26H33FN4O2); MS (ESI): 453 (M+H+).

Ejemplo 245

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-2-[(2-fluor-fenil)--etinil]-furan-2-carboxílico



Método J

Bajo condiciones inertes se añadió a una suspensión de bis(tri--t-butilfosfina)dicloruro de paladio (3,8 mg) y yoduro de cobre(I) (0,9 mg) en DMF (0,5 mL), primeramente diisopropilamina (14,9 mg) y después una solución de {4-[3--(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-bromfuran-2-carboxílico (50,0 mg) y 1-etinil-2-fluorobenceno (17,7 mg) en dioxano (0,5 mL) y DMF (0,2 mL). Transcurridas 12 horas de tiempo de reacción a temperatura ambiente se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre gel de sílice, se concentró el filtrado, y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 445,18 (C26H24FN3O3); MS(ESI): 446 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

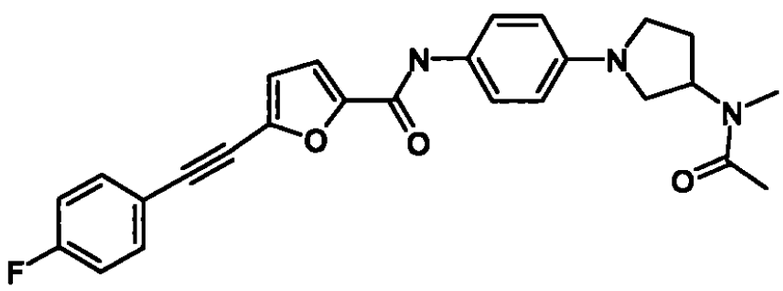
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-bromofuran-2--carboxílico

Se hizo reaccionar según el método E N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N--metil-acetamida con ácido 5-bromo-2-furancarboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 406,28 (C18H20BrN3O3); MS(ESI): 407 (M+H+).

494
545

Ejemplo 246

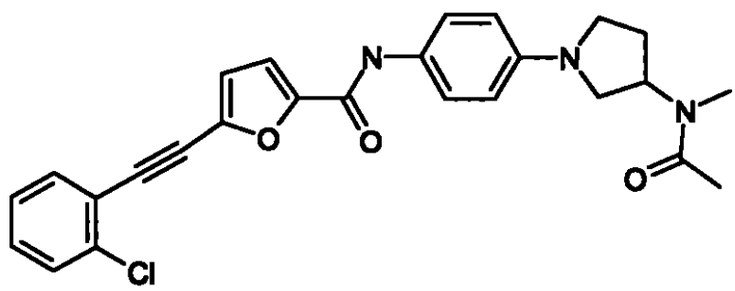
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-2-[(4-fluoro-fenil)--etinil]-furan-2-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método J {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]--fenil}-amida de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico con 1-etinil-4-fluorbenceno. Se obtuvo así el producto con peso molecular 445,18 (C26H24FN3O3); MS(ESI): 446 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 247

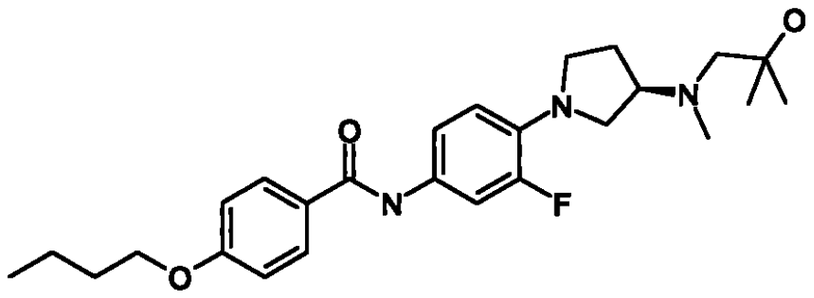
{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 5-2-[(2-cloro-fenil)--etinil]-furan-2-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método J {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]--fenil}-amida de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico con 1-etinil-2-clorobenceno. Se obtuvo así el producto con peso molecular 461,15 (C26H24ClN3O3); MS(ESI): 462 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 248

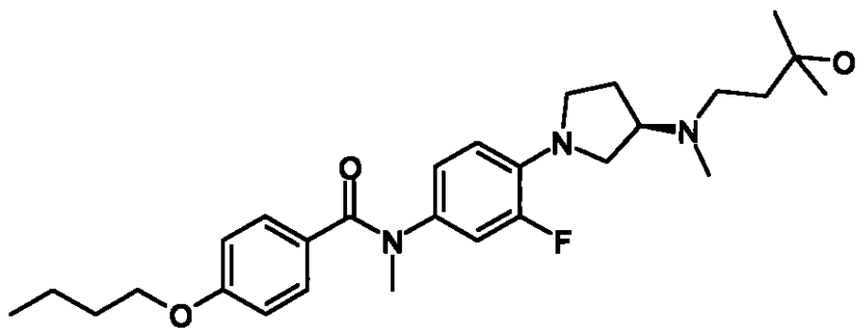
R-4-Butoxi-N-(3-fluoro-4-{3-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}--fenil)-benzamida



Se calentó a reflujo durante 3 horas una solución de (R)-4-butoxi-N-[3-fluoro-4--(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida (0,03 g) y óxido de isobutileno en etanol (5 mL). A continuación se concentró en vacío. Se obtuvo así el producto con peso molecular 457,59 (C26H36FN3O3); MS (ESI): 458 (M+H+).

Ejemplo 249

R-4-Butoxi-N-(3-fluoro-4-{3-[(3-hidroxi-3-metil-butilo)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}--fenil)-N-metil-benzamida



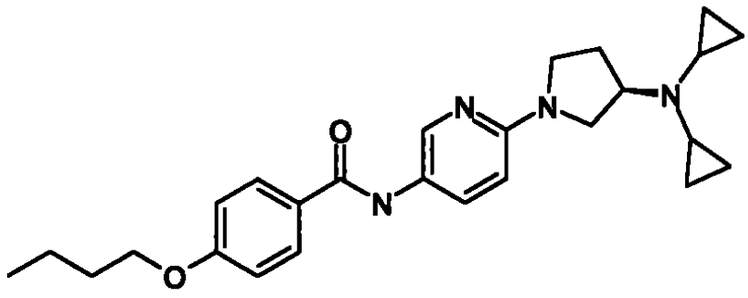
Se calentó a 80 °C durante 16 horas una solución de (R)-4-butoxi-N-[3-fluoro-4--(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida (0,03 g), trietilamina (0,02 g) y 4-bromo-2-metil-butan-2-ol (0,03 g) en DMF (2 mL). Tras enfriar se añadió acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó con sulfato sódico la fase orgánica, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 471,62 (C27H38FN3O3); MS (ESI): 472 (M+H+).

4-Bromo-2-metil-butan-2-ol

A temperatura ambiente y bajo argón se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en dietiléter; 46 mL) a una solución de 3-brompropionato de etilo (10 g) en dietiléter (100 mL). Después se mantuvo la preparación a una temperatura superior a 20 °C e inferior a 35 °C. Al cabo de 2 horas se vertió la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico. Después se extrajo con dietiléter, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvo así el producto deseado.

Ejemplo 250

R-4-Butoxi-N-[6-(3-diciclopropilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-benzamida

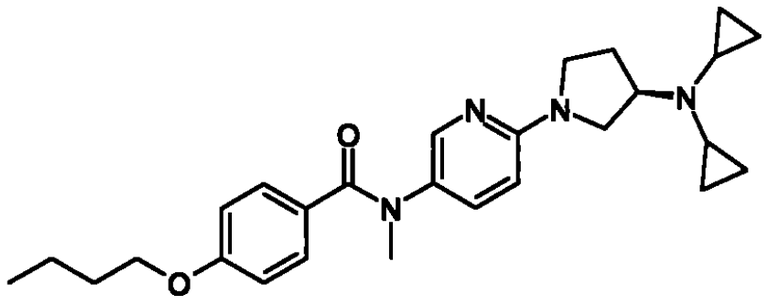


Método K

Se añadieron ácido acético glacial (0,11 mL) y [(1-etoxiciclopropil)-oxi]--trimetilsilano (0,19 g) a una solución de (R)-N-[6-(3-amino-pirrolidin-1-il)-piridin-3--il]-4-butoxi-benzamida (0,065 g) en metanol (2 mL). A continuación se añadió cianoborohidruro sódico (0,051 g), y se calentó durante 16 horas a reflujo. Después se filtró la mezcla, se concentró, se tomó en diclorometano, se lavó con hidróxido sódico (2N; 20 mL) y solución de cloruro sódico (20 mL), se secó con sulfato magnésico, y se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 434,59 (C26H34N4O2); MS (ESI): 435 (M+H+).

Ejemplo 251

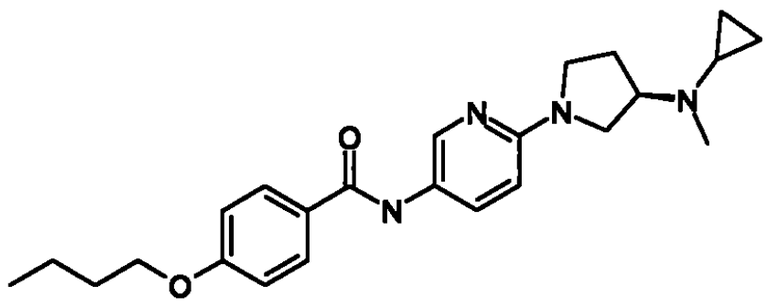
R-4-Butoxi-N-[6-(3-diciclopropilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-benzamida



Se metiló según el método F (R)-4-butoxi-N-[6-(3-diciclopropilamino--pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-benzamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 448,61 (C27H36N4O2); MS (ESI): 449 (M+H+).

Ejemplo 252

R-4-Butoxi-N-{6-[3-(ciclopropil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-benzamida

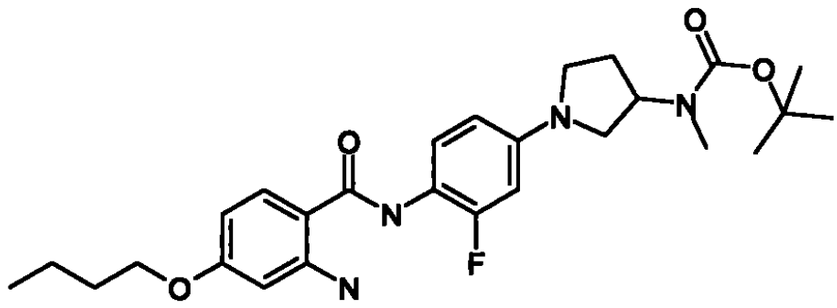


Se ciclopropiló según el método K (R)-4-butoxi-N-[6-(3-metilamino-pirrolidin--1-il)-piridin-3-il]-benzamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 408,551 (C24H32N4O2); MS (ESI): 409 (M+H+).

498
549

Ejemplo 253

Ester t-butílico de ácido {1-[4-(2-amino-4-butoxi-benzoilamino)-3-fluoro-fenil]--pirrolidin-3-il}-metil-carbámico



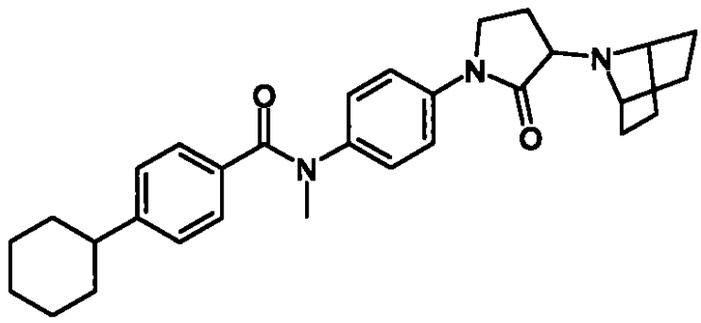
Se hizo reaccionar según el método E éster t-butílico de ácido [1-(4-amino-3--fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico con ácido 4-butoxi-2-nitro-benzoico, y se hidrogenó a continuación. Se obtuvo así el producto con peso molecular 500,62 (C27H37FN4O4); MS (ESI): 501 (M+H+).

Acido 4-butoxi-2-nitro-benzoico

Se añadió ácido sulfúrico (3 mL) a una solución de ácido 4-fluoro-2-nitro--benzoico (1,81 g) en butanol (20 mL), y se agitó durante 4 horas a 110 °C. Se añadió acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 50 mL), se secó con sulfato sódico getrocknet, se filtró y se concentró en vacío. Se añadió gota a gota el residuo (2,2 g), bajo argón y a –10 °C, a una solución de butóxido sódico, preparada a partir de butanol (20 mL) e hidruro sódico (2,18 g) a –10 °C, y después se agitó durante 20 horas. Se añadió acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Con hidróxido sódico (5N; 100 mL) en etanol se saponificó el éster butílico de ácido 4-butoxi-2-nitro-benzoico a temperatura ambiente, en el transcurso de 3 horas. Se acidificó con ácido clorhídrico (10N; 100 mL), se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 239,23 (C11H13NO5); MS (ESI): 240 (M+H+).

Ejemplo 254

N-{4-[3-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-fenil}-4-ciclohexilo-N--metil-benzamida



Método L

Se mantuvo durante 6 horas a 50°C una mezcla de N-[4-(3-bromo-2-oxo--pirrolidin-1-il)-fenil]-4-ciclohexil-N-metil-benzamida (100 mg), carbonato potásico (60 mg), 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano (44 mg) y DMF (2 mL). se diluyó con agua la mezcla, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 471,65 (C30H37N3O2); MS (ESI): 472 (M+H+).

N-[4-(3-Bromo-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-ciclohexil-N-metil-benzamida

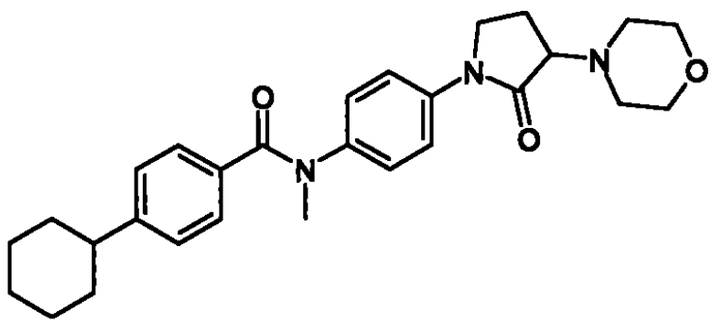
Se añadió fosfato trisódico (0,95 g) a N-(4-amino-fenil)-4-ciclohexil-N-metil--benzamida (3,0 g) en acetonitrilo (30 mL), y se añadió, a 0°C, bromuro de 2-bromo-4--clorobutirilo (2,9 g). Al cabo de una hora se añadió una solución de hidróxido sódico (0,85 g) en agua (10 mL) y se agitó intensamente la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de esto se añadió la misma cantidad de lejía de sosa, y se agitó durante 48 horas más. Se diluyó con agua la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/heptano 1:2). Se obtuvo así el producto con peso molecular 455,40 (C24H27BrN2O2); MS (ESI): 456 (M+H+).

N-(4-Amino-fenil)-4-ciclohexila-N-metil-benzamida

Se agitaron durante 3 horas ácido 4-ciclohexilcarboxílico (5,0 g) e isocianato de 4-nitrofenilo (4,0 g) en tolueno (150 mL), y luego se dejó reposar durante una noche. Se filtró con succión el precipitado, y se lavó con dietiléter. Se metiló según el método F la amida obtenida, y se hidrogenó según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 308,43 ($C_{20}H_{24}N_2O$); MS (ESI): 309 (M+H+).

Ejemplo 255

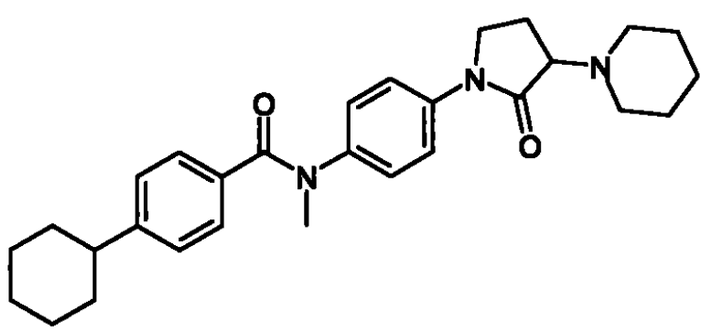
4-Ciclohexil-N-metil-N-[4-(3-morfolina-4-il-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida



Se hizo reaccionar según el método L N-[4-(3-bromo-2-oxo-pirrolidin-1-il)--fenil]-4-ciclohexil-N-metil-benzamida con morfolina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 461,61 ($C_{28}H_{35}N_3O_3$); MS (ESI): 462 (M+H+).

Ejemplo 256

4-Ciclohexil-N-metil-N-[4-(2-oxo-3-piperidin-1-il-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida

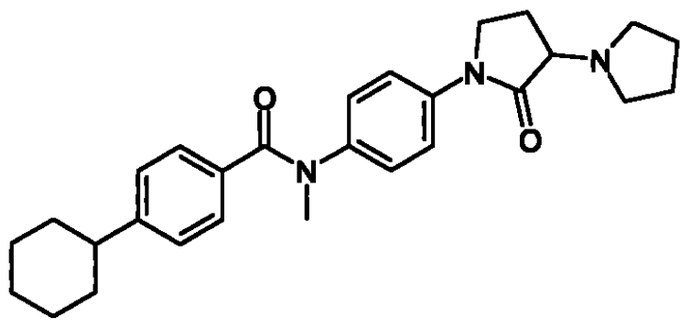


Se hizo reaccionar según el método L N-[4-(3-brom-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]--4-ciclohexil-N-metil-benzamida con piperidina. Se obtuvo así el producto con peso

molecular 459,64 (C29H37N3O2); MS (ESI): 460 (M+H+).

Ejemplo 257

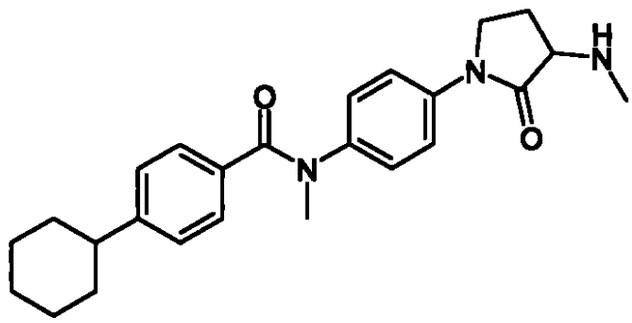
4-Ciclohexil-N-metil-N-[4-(2'-oxo-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-benzamida



Se hizo reaccionar según el método L N-[4-(3-bromo-2-oxo-pirrolidin-1-il)--fenil]-4-ciclohexil-N-metil-benzamida con pirrolidina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 445,61 (C28H35N3O2); MS (ESI): 446 (M+H+).

Ejemplo 258

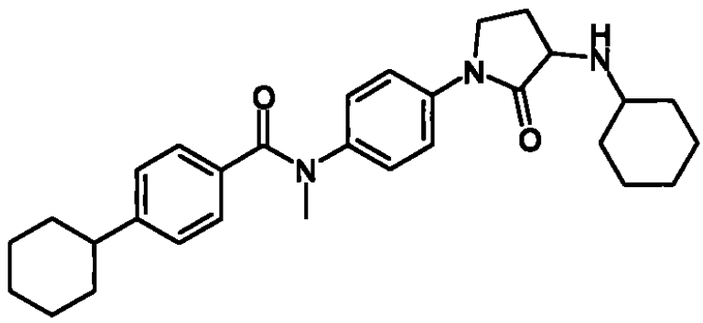
4-Ciclohexil-N-metil-N-[4-(3-metilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida



Se hizo reaccionar según el método L N-[4-(3-bromo-2-oxo-pirrolidin-1-il)--fenil]-4-ciclohexil-N-metil-benzamida con metilamina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 405,54 (C25H31N3O2); MS (ESI): 406 (M+H+).

Ejemplo 259

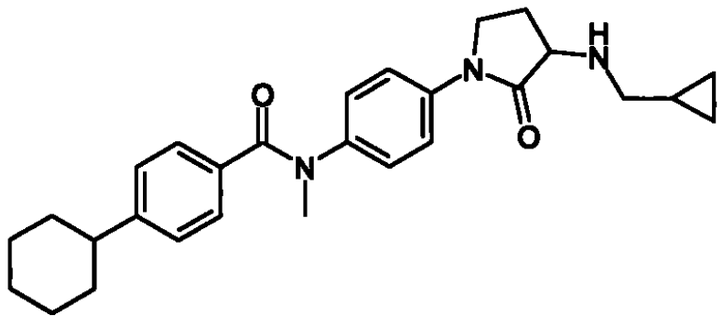
4-Ciclohexil-N-[4-(3-ciclohexilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-N-metil-benzamida



Se hizo reaccionar según el método L N-[4-(3-bromo-2-oxo-pirrolidin-1-il)--fenil]-4-ciclohexil-N-metil-benzamida con ciclohexilamina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 473,66 (C30H39N3O2); MS (ESI): 474 (M+H+).

Ejemplo 260

4-Ciclohexil-N-{4-[3-(ciclopropilmetil-amino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-fenil}-N-metil--benzamida

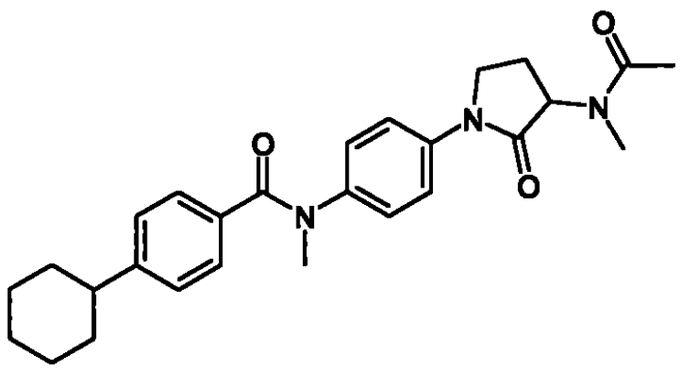


Se hizo reaccionar según el método L N-[4-(3-bromo-2-oxo-pirrolidin-1-il)--fenil]-4-ciclohexil-N-metil-benzamida con ciclopropilmetilamina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 445,61 (C28H35N3O2); MS (ESI): 446 (M+H+).

503
554

Ejemplo 261

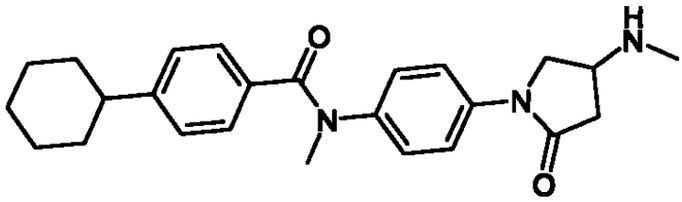
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-fenil}-4-ciclohexil-N-metil--benzamida



Se añadió piridina (0.5 mL) y anhídrido acético (130 mg) a 4-ciclohexil-N-metil--N-[4-(3-metilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida (52 mg), y al cabo de 3 horas se eliminaron en vacío las porciones volátiles. Se obtuvo así el producto con peso molecular 447,58 (C27H33N3O3); MS (ESI): 448 (M+H+).

Ejemplo 262

4-Ciclohexil-N-metil-N-[4-(4-metilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida



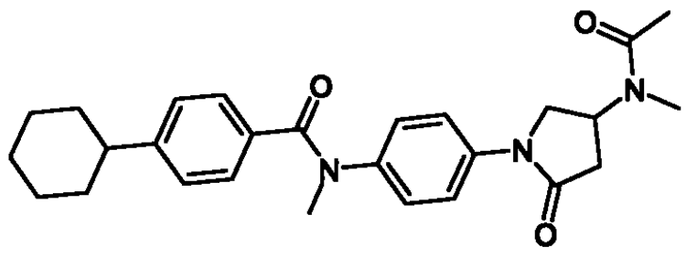
Se añadieron t-butanol (8 mL), trietilamina (350 mg) y finalmente difenilfosforilazida (1,18 g) a ácido 1-{4-[(4-ciclohexil-benzoil)-metil-amino]-fenil}-5-oxo--pirrolidin-3-carboxílico (1,5 g), y se calentó durante 48 horas a 95°C. Se diluyó con acetato de etilo la solución de reacción, y se lavó dos veces con agua. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se concentró. El producto bruto fue hecho continuar reaccionando según el método G. Se obtuvo así el producto con peso molecular 405,54 (C25H31N3O2); MS (ESI): 406 (M+H+).

Acido 1-{4-[(4-ciclohexil-benzoil)-metil-amino]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico

Se calentó N-(4-amino-fenil)-4-ciclohexil-N-metil-benzamida (3,0 g), junto con ácido itacónico (1.27 g) durante 3 horas a 100 °C. La purificación se efectuó mediante filtración a través de gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol 5:1). Se obtuvo así el producto con peso molecular 420,51 ($C_{25}H_{28}N_2O_4$); MS (ESI): 421 (M+H+).

Ejemplo 263

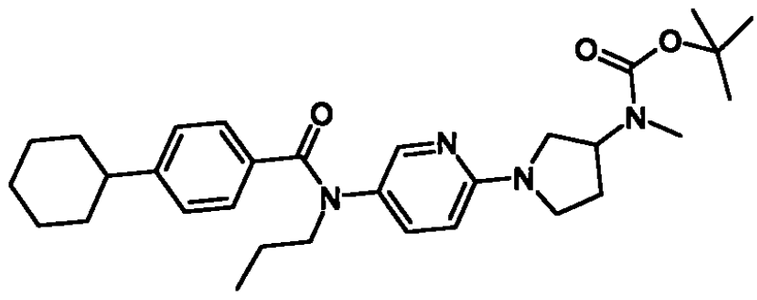
N-{4-[4-(Acetil-metil-amino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-fenil}-4-ciclohexil-N-metil--benzamida



Se añadieron piridina (20 mg) y anhídrido acético (25 mg) a 4-ciclohexil-N--metil-N-[4-(4-metilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida (101 mg), y al cabo de 3 horas se eliminaron en vacío las porciones volátiles. Se obtuvo así el producto con peso molecular 447,58 ($C_{27}H_{33}N_3O_3$); MS (ESI): 448 (M+H+).

Ejemplo 264

Ester t-butílico de ácido (1-{5-[(4-ciclohexil-benzoil)-propil-amino]-piridin-2-il}--pirrolidin-3-il)-metil-carbámico

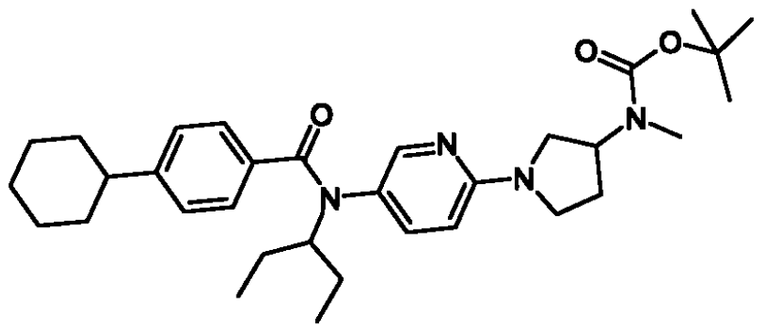


Método F-a

Se agitaron a 60°C durante 5 horas éster t-butílico de ácido {1-[5-(4-ciclohexil--benzoilamino)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico (50 mg), carbonato de cesio (249 mg), yoduro potásico (17 mg), N-metilpirrolidona (1,5 mL) y yoduro de propilo (40 mg). Si la reacción no era completa se calentó hasta 100°C, se añadió más yoduro de propilo (40 mg) y se calentó durante 12 horas a 140°C. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla de reacción, se lavó con agua y con solución de hidrogenocarbonato sódico, se secó a través de Chromabond XTR, y se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 520,72 (C31H44N4O3); MS (ESI): 521 (M+H+).

Ejemplo 265

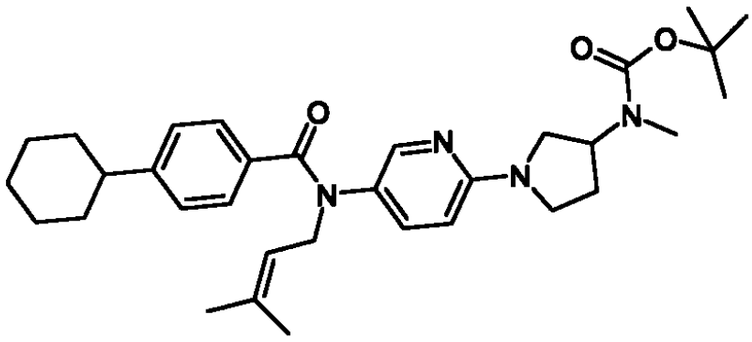
Ester t-butílico de ácido (1-{5-[(4-ciclohexil-benzoil)-(1-etil-propil)-amino]-piridin-2--il}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico



Se hizo reaccionar según el método F-a éster t-butílico de ácido {1-[5-(4--ciclohexil-benzoilamino)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico con bromuro de 2-etilbutilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 548,78 (C33H48N4O3); MS (ESI): 549 (M+H+).

Ejemplo 266

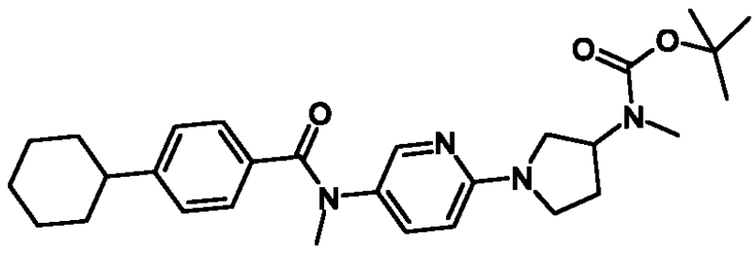
Ester t-butílico de ácido (1-{5-[(4-ciclohexil-benzoil)-(3-metil-but-2-enil)-amino]--piridin-2-il}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico



Se hizo reaccionar según el método F-a éster t-butílico de ácido {1-[5-(4--ciclohexil-benzoilamino)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico con bromuro de 3-metil-2-butenilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 546,76 (C33H46N4O3); MS (ESI): 547 (M+H+).

Ejemplo 267

Ester t-butílico de ácido (1-{5-[(4-ciclohexil-benzoil)-metil-amino]-piridin-2-il}--pirrolidin-3-il)-metil-carbámico



Se hizo reaccionar según el método F-a éster t-butílico de ácido {1-[5-(4--ciclohexil-benzoilamino)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico con yoduro de metilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 492,67 (C29H40N4O3); MS (ESI): 493 (M+H+).

Según el método F-a, a partir de éster t-butílico de ácido {1-[5-(4-ciclohexil--benzoilamino)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico y el agente alquilante

correspondiente, se obtuvieron además los siguientes compuestos:

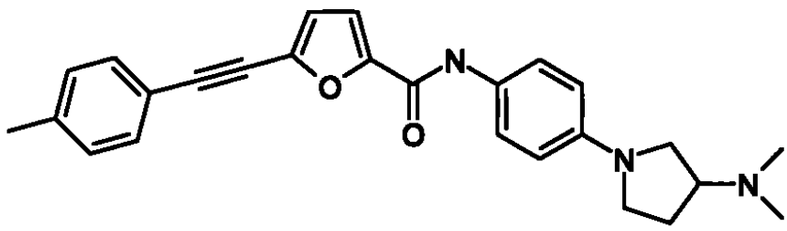
Ester t-butílico de ácido (1-{5-[s-butil-(4-ciclohexil-benzoil)-amino]-piridin-2--il}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico

Ester t-butílico de ácido (1-{5-[(4-ciclohexil-benzoil)-isopropil-amino]-piridin--2-il}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico

Ester t-butílico de ácido (1-{5-[(4-ciclohexil-benzoil)-prop-2-inil-amino]--piridin-2-il}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico

Ejemplo 268

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-p-toliletinil-furan-2--carboxílico

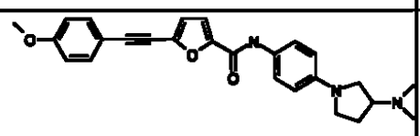
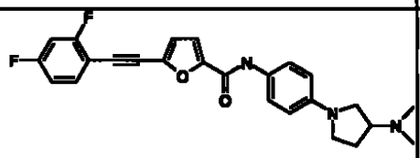
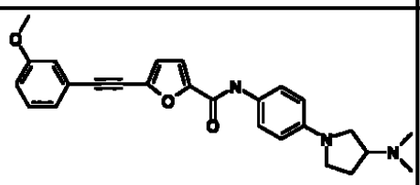
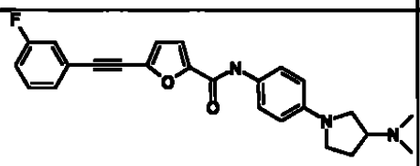
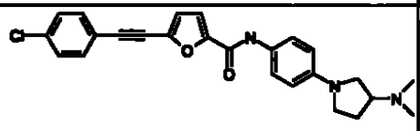


Bajo argón se añadieron 0,042 mL de diisopropilamina a 3,8 mg de $Pd(tBu)_2Cl_2$ y 0,95 mg de CuI en 0,2 mL de DMF. A continuación se añadió gota a gota una solución de 94,6 mg de [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida en 0,3 mL DMF y eine solución de 4-Etiniltoluol en 0,3 mL de DMF. Se agitó la solución durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró con succión el precipitado formado, y se purificó el filtrado mediante HPLC. Se obtuvo el producto deseado, con el peso molecular 413,52; MS (ESI): 414 como hidrotrifluoroacetato.

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico

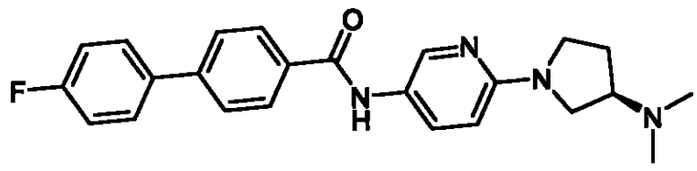
Se hizo reaccionar según el método E [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil--amina con ácido 5-bromo-2-furancarboxílico. Se obtuvo el producto con un peso molecular de 378,27 (C17H20BrN3O2); MS (ESI): 379 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

De manera análoga se prepararon los Ejemplos 269-273:

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
269		C26H27N3O3	429,21	430
270		C25H23F2N3O2	435,18	436
271		C26H27N3O3	429,21	430
272		C25H24FN3O2	417,19	418
273		C25H24ClN3O2	433,16	434

Ejemplo 274

[6-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido (R)-4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico

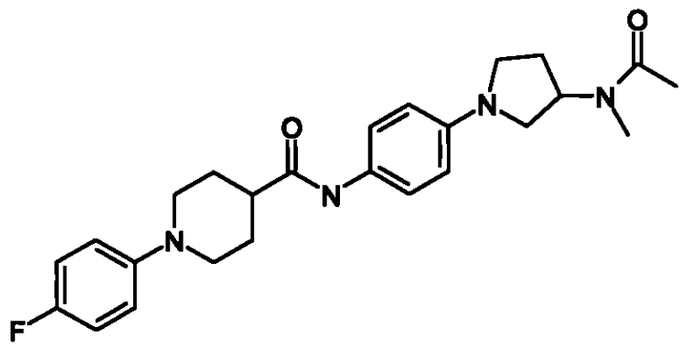


Método M

Se añadió solución de formaldehído (37% aq.; 0.4 mL) a [6-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida (390 mg) disuelta en ácido fórmico (230 mg), y se calentó ña mezcla durante 3 horas a 80°C. Se concentró la solución de reacción enfriada, y se distribuyó entre acetato de etilo y una solución saturada de carbonato sódico. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica, y se concentró. El producto bruto fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 404,49 (C24H25FN4O); MS (ESI): 405 (M+H+).

Ejemplo 275

1-(4-Fluoro-fenil)-piperidina-4-carboxílico {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida



Método E-a

Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente una mezcla de 0,048 g de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carboxílico, 0,5 mL de SOCl2 y una gota de DMF. Después se eliminó en vacío el SOCl2 en exceso. Se disolvió el residuo en 0,4 mL de DMF, y se añadieron 0,033 mL de trietilamina y 0,048 g de N-[1-(4-amino-fenil)--pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida. Se agitó la solución durante una noche a temperatura ambiente. Después se filtró la solución y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 438,20 (C25H31FN4O2); MS (ESI): 439 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

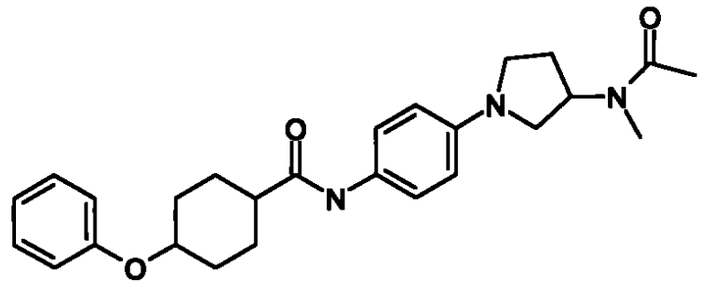
Acido 1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carboxílico

En un matraz calentado y barrido con argón se añadieron 0,875 g de 4-bromofluorobenceno, 0,016 g de Pd(dba)3*CHCl3, 0,022 g de 2-(diciclo-hexilfosfino)bifenilo y 2,28 g de carbonato de cesio, y se añadieron 0,943 g de 4-piperidincarboxilato de etilo en 5 mL de tolueno desgasificado. Se calentó la solución a 100 °C durante una noche. Tras enfriar, se concentró en vacío la mezcla. Se tomó el residuo en acetato de etilo/ agua. Se lavó la fase orgánica con solución de NaHCO3 al 10%, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa.

A una solución de 1,1 g de 1-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-carboxilato de etilo en 100 mL de metanol se añadieron 4,4 mL de una solución 2N de hidróxido potásico. Se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se ajustó un valor de pH 6 con ácido clorhídrico al 5%, y se concentró la solución en vacío. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 276.

4-Fenoxi-ciclohexancarboxílico {4-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida



A una solución de 0,106 g de ácido 4-fenoxi-ciclohexancarboxílico y 0,113 g de N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida en 9 mL de DMF se añadieron, a 0°C, 0,251 g de piBOP y 0,135 mL de trietilamina. Al cabo de 10 minutos se dejó que la solución llegase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante una noche a esta temperatura. Después se eliminó en vacío el disolvente, y se tomó el residuo en agua / acetato de etilo. Se lavó la fase en acetato de etilo con ácido cítrico al 10% y con solución de NaHCO3 al 10%, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó en vacío el disolvente. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto deseado, peso molecular 435,25 (C26H33N3O3), MS: 436 (M+H+).

Acido 4-fenoxi-ciclohexancarboxílico

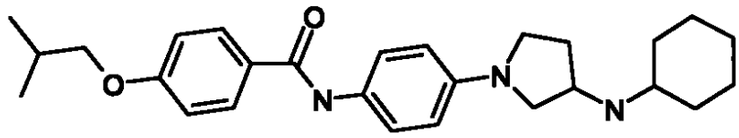
A una solución de 0,522 g de éster etílico de ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico en 5,0 mL de piridina se añadieron 0,63 g de cloruro de p-toluensulfonilo. Se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío la mezcla de reacción. Se tomó en en agua y acetato de etilo el sólido obtenido, y se lavó la fase orgánica tres veces con ácido clorhídrico 2 N y una vez con solución saturada de NaCl. Se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, y se concentró en vacío. El producto obtenido fue empleado en el siguiente paso sin más purificación.

Se disolvió el producto obtenido (0,55 g) en 11,2 mL de DMF, y se añadieron 0,159 g de fenol y 0,549 g de carbonato de cesio. Después se calentó la solución durante 6 horas a 80 °C. Tras enfriar se concentró en vacío la mezcla, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / n-heptano 1:1). Se obtuvo el producto deseado. Peso molecular 248,32 (C15H20O3), MS: 249 (M+H+).

A una solución de 0,12 g de éster etílico de ácido 4-fenoxi--ciclohexancarboxílico en 8 mL de agua/THF (1:1) se añadieron 0,06 mL de solución 2 N de hidróxido potásico. Se calentó la solución durante 3 horas a 60 °C. Se añadió acetato de etilo y ácido cítrico al 10% a la preparación. Se extrajo tres veces con acetato de etilo la fase acuosa, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El compuesto obtenido fue empleado sin más purificación en el paso siguiente.

Ejemplo 277

N-[4-(3-Ciclohexilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-isobutoxi-benzamida



Método N

Se mezclaron aminociclohexano (28 mg) y ácido acético glacial (10 mg) a (4-isobutoxi-N-[4-(3-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida (50 mg) en metanol (2 mL), y se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (1M en tolueno; 0,17 mL). Transcurridas 8 horas se concentró la solución de reacción, y se distribuyó entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, y se concentró. El producto bruto fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 435,61 (C27H37N3O2); MS (ESI): 436 (M+H+).

4-Isobutoxi-N-[4-(3-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida

Se hizo reaccionar según el método E-a ácido 4-isobutoxibenzoico con 4-(1,4--dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-fenilamina. A la amida obtenida (0,25 g) en acetona (10 mL) se añadió ácido para-toluensulfónico (monohidrato, 109 mg), y se calentó a reflujo la mezcla durante 8 horas. Tras añadir trietilamina (0,5 mL) se diluyó con agua la mezcla, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 352,44 (C21H24N2O3); MS (ESI): 353 (M+H+).

De manera análoga se obtuvo, empleando ácido 4-butoxibenzoico, 4-butoxi-N--[4-(3-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida. Así mismo, a partir de ácido 4-butoxibenzoico y 4-(1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-3-fluoro-fenilamina se obtuvo primeramente 4-butoxi-N-[4-(1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-3-fluoro--fenil]-benzamida, que tras metilación según el método F y tratamiento con ácido para-toluensulfónico, tal como se ha descrito antes, proprocionó 4-butoxi-N-[3-fluoro-4--(3-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida.

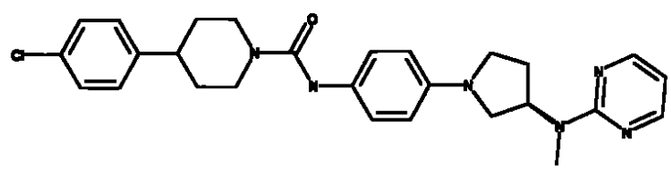
4-(1,4-Dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-fenilamina

A una solución de 1-bencil-3-pirrolidinona (5,0 g) en diclorometano (30 mL) y etilenglicol (2,67 g) se añadió lentamente trimetilclorosilano (9,3 g). Transcurridas 18 horas se vertió la mezcla en lejía de sosa (1N). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. Se disolvió el residuo en metanol (30 mL), y se añadieron formiato amónico (5,2 g) e hidróxido de paladio (al 10% en carbono, 300 mg). Se calentó la mezcla a reflujo durante 8 horas, se filtró y se concentró. Se hizo reaccionar con 4-fluoronitrobenceno el residuo, según el método C. Finalmente se hidrogenó según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 220,27 (C12H16N2O2); MS (ESI): 221 (M+H+).

De manera análoga, empleando 3,4-difluoronitrobenceno, se obtuvo 4-(1,4--dioxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-3-fluoro-fenilamina.

Ejemplo 278

{4-[3-(Metil-pirimidin-2-il-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido (R)-4-(4-cloro--fenil)-piperidin-1-carboxílico

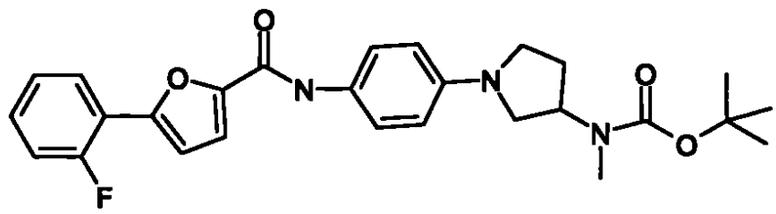


Se hizo reaccionar [4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-4--(4-cloro-fenil)-piperidin-1-carboxílico (100 mg), en N-metilpirrolidona (3 mL), con

carbonato potásico (100 mg) y 2-bromopirimidina (50 mg) durante 4 horas a 100°C. Después se distribuyó la solución de reacción entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, y se concentró. El producto bruto fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 491,04 (C27H31ClN6O); MS (ESI): 491 (M+H+).

Ejemplo 279

Ester t-butílico de ácido [1-(4-{[5-(2-fluoro-fenil)-furan-2-carbonil]-amino}-fenil)--pirrolidin-3-il]-metil-carbámico



Método O

En un matraz de dos bocas, de 10 mL de capacidad, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg), bajo argón, a una solución de éster t-butílico de ácido (1-{4-[(5-bromo-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico (252 mg) en tolueno desgasificado (4 mL), y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron una solución de ácido 2-fluorbencenborónico (73 mg en 1 mL de etanol) y 0,35 mL de solución 2M de carbonato sódico, y se agitó la preparación durante 24 horas a 100 °C.

Después de esto se añadieron a la mezcla de reacción agua (5 mL) y acetato de etilo (5ml), se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo (10 mL). Se concentraron las fases orgánicas reunidas, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto deseado, con peso molecular 479,56 (C27H30FN3O4); MS (ESI): 480 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato. De manera alternativa se puede utilizar como base carbonato de cesio y calentar a 150°C la reacción en un aparato de microondas durante 3 minutos.

Ester t-butílico de ácido (1-{4-[(5-bromo-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico

Se hizo reaccionar según el método E ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico con éster t-butílico de ácido [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 464,36 (C21H26BrN3O4); MS (ESI): 464 (M+H+).

De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico;

Ester t-butílico de ácido (1-{4-[(5-bromo-tiofen-2-carbonil)-amino]-fenil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico;

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico;

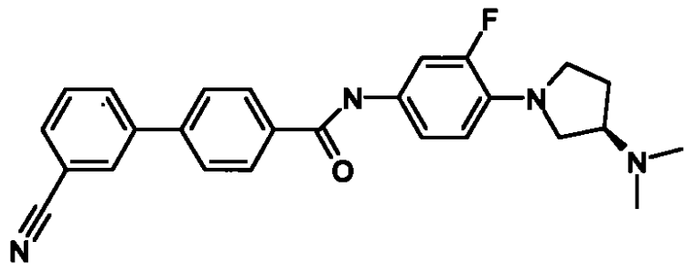
4-Yodo-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida;

(R)-N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-yodo-benzamida;

4-Bromo-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida.

Ejemplo 280

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido (3R)-3'-ciano-bifenil-4-carboxílico



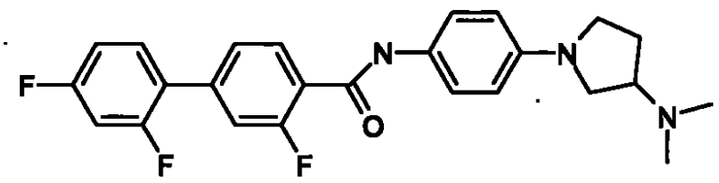
Método O-b

A una solución de 0,022 g de (R)-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-yodo-benzamida en 0,45 mL de DMF desgasificado se añadieron 0,002 mg de

Pd(PPh3)4, y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron a la solución 0,035 mL de agua, 0,021 g de K3PO4 y 0,008 g de ácido 3-cianofenilborónico. Se calentó a 80 °C la solución de reacción durante una noche. Después se filtró la solución y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 428,20 (C26H25FIN4O); MS (ESI): 429 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 281

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3,2',4'-trifluoro-bifenil-4--carboxílico



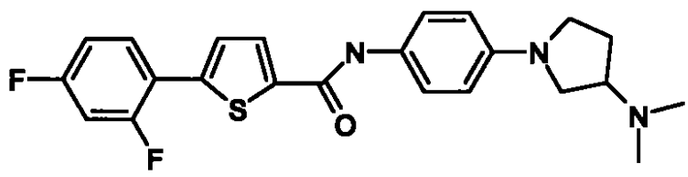
Se hizo reaccionar según el método O-b 1-bromo-2,4-difluorobenceno con benzamida del ácido N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fluoro-4-borónico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 439,19 (C25H24F3N3O); MS (ESI): 440 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato

Benzamida de ácido N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fluoro-4-borónico

Se hizo reaccionar según el método E-b ácido 4-carboxi-3-fluorfenilborónico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 371,18 (C19H23BFN3O3); MS (ESI): 372 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 282

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2,4-difluoro-fenil)-tiofen--2-carboxílico



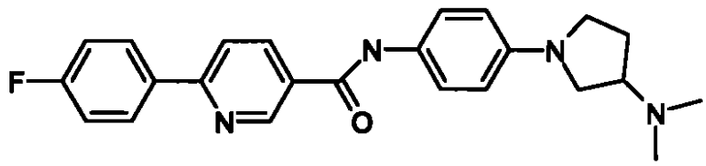
Se hizo reaccionar según el método O-b 1-bromo-2,4-difluorbenceno con [4-(3--dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-borónico-tiofen-5-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 427,52 (C23H23F2N3OS); MS (ESI): 428 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-borónico-tiofen-5-carboxílico

Se hizo reaccionar según el método E-b ácido 5-carboxi-2-tiofenborónico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 359,15 (C17H22BN3O3S); MS (ESI): 360 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 283

N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida



Se hizo reaccionar éster 5-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]--piridin-2-ílico de ácido trifluoro-metansulfónico con ácido 4-fluorobencenoborónicoi, en las condiciones del método O-b (se calentó a 140 °C durante 15 minutos en un

aparato de microondas). Se obtuvo así el producto con peso molecular 404,20 (C24H25FN4O); MS (ESI): 405 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ester 5-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]-piridin-2-ílico de ácido trifluoro-metansulfónico

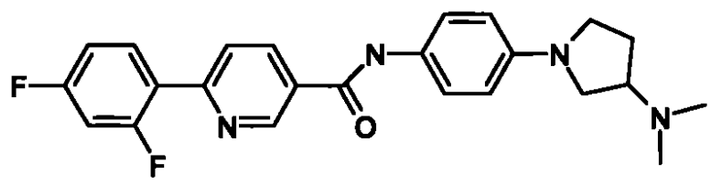
A una solución de 0,084 mL de solución de LDA (2M) en 0,4 mL de DME se añadió, a 0°C, una suspensión de 0,0,5 g de N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]--6-hidroxi-nicotinamida en 0,4 mL de DME. después se continuó agitando durante 2 horas a 0°C. A continuación se añadió a la mezcla una solución de 0,055 g de N-feniltrifluorometansulfonimida en 0,2 mL de DME. Se dejó llegar la temperatura de la solución de reacción a la ambiente, y se calentó durante 3 horas a 80 °C. Después de enfriar se concentró en vacío la solución. Se recogió el residuo en acetato de etilo/agua, y se extrajo con acetato de etilo tres veces la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificaron mediante HPLC preparativa.

N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-hidroxi-nicotinamida

Se hizo reaccionar según el método E-b ácido 6-hidroxinicotínico con [1-(4--amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 326,17 (C18H22N4O2); MS (ESI): 327 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 284

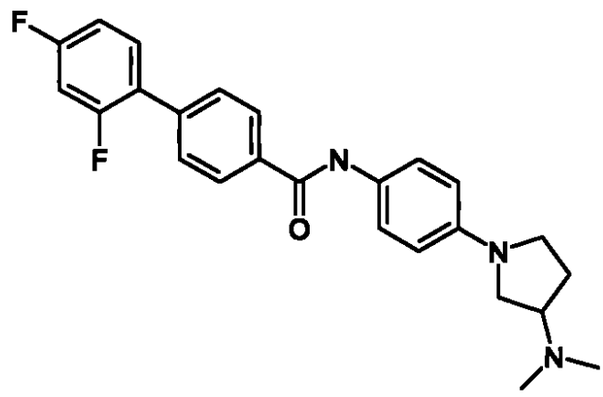
N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-(2,4-difluoro-fenil)-nicotinamida



Se hizo reaccionar según el método O-b ácido 2,4-difluorfenilborónico con éster 5-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]-piridin-2-ílico de ácido trifluoro--metansulfónico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 422,00 (C24H24F2N4O); MS (ESI): 423 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 285

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método E-a ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 421,20 ($C_{25}H_{25}F_2N_3O$); MS (ESI): 422 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato

Acido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico

Método P

A una solución de 0,051 g de éster etílico de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4--carboxílico en 1 mL de THF/agua (1:1) se añadieron 0,098 mL de solución 1 N de hidróxido de litio, se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se neutralizó la solución con ácido clorhídrico al 5 %, se concentró en vacío, y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa.

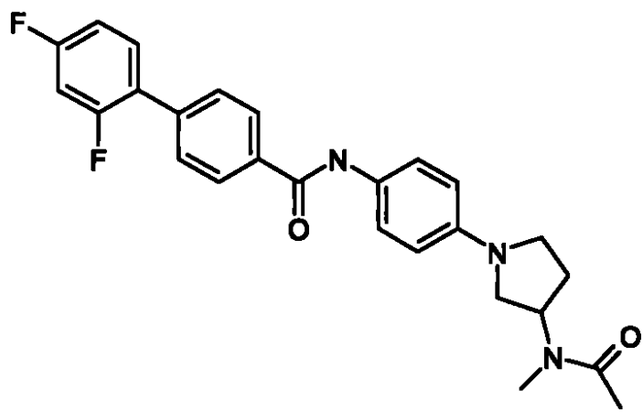
Ester etílico de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico

A una solución de 0,091 g de éster etílico de ácido 4-yodobenzoico en 0,96 mL de tolueno desgasificado se añadieron 0,009 g de Pd(PPh3)4, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió a la solución de reacción einer

solución de 0,047 g de ácido 2,4-difluorofenilborónico en 0,114 mL de etanol, y 0,201 mL de una solución 2N de Na2CO3. Se calentó la solución a 100 °C durante una ncohe. A continuación se concentró en vacío la mezcla de reacción, y se añadieron agua / acetato de etilo al residuo. Se extrajo tres veces con acetato de etilo la fase acuosa, se secó sobre sulfato sódico, se eliminó en vacío el disolvente, y se purificó mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 286

{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-amida de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico

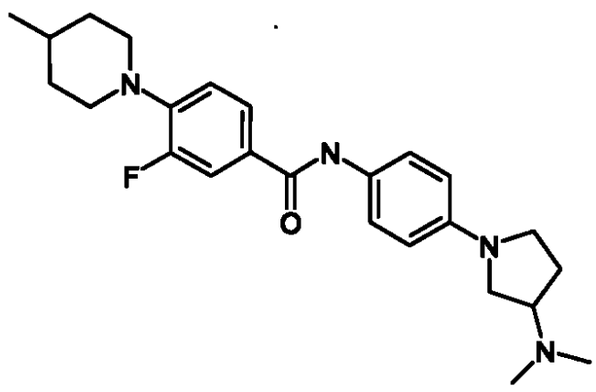


Método E-b

A una solución de 0,047 g de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico y 0,058 g de N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida en 2 mL de DMF se añadieron, a 0°C, 0,095 g de HATU, 0,068 g de HOBT y 0,035 mL de trietilamina. Transcurridos 10 minutos se dejó que la temperatura de la solución llegase a la ambiente, y se agitó durante una noche a esta temperatura. A continuación se eliminó en vacío el disolvente, y se retomó el residuo en agua / acetato de etilo. Se lavó la fase en acetato de etilo con solución de NaHCO3 al 10% y con agua. Se secó sobre sulfato sódico la fase en acetato de etilo, y se eliminó en vacío el disolvente. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto deseado, peso molecular 449,19 (C26H25F2N3O2), MS: 450 (M+H+).

Ejemplo 287

N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-3-fluoro-4-(4-metil-piperidin-1-il)--benzamida



Se hizo reaccionar según el método E-a ácido 3-fluoro-4-(4-metil-piperidin-1-il)--benzoico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 424,00 (C25H33FN4O); MS (ESI): 425 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Acido 3-fluoro-4-(4-metil-piperidin-1-il)-benzoico

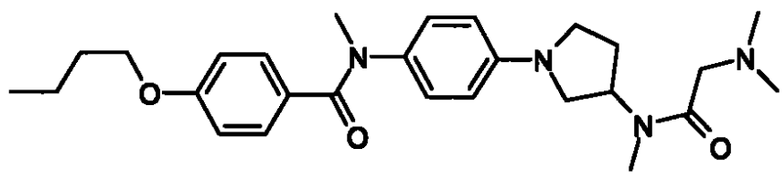
Se trató con hidróxido de litio, según el método P éster etílico de ácido 3-fluoro--4-(4-metil-piperidin-1-il)-benzoico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 237,28 (C13H16FNO2); MS (ESI): 238 (M+H+).

Ester metílico de ácido 3-fluor-4-(4-metil-piperidin-1-il)-benzoico

A una solución de 0,086 g de éster metílico de ácido 3,4-difluorobenzoico y 0,050 g de 4-metilpiperidina en 0,5 mL de DMF se añadieron 0,076 g de carbonato potásico. Se calentó la solución a 60 °C durante 2 días, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 251,3 (C14H18FNO2); MS (ESI): 252 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 288

4-Butoxi-N-(4-{3-[(2-dimetilamino-acetil)-metil-amino]-pirrolidin-1-il}-fenil)-N-metil--benzamida

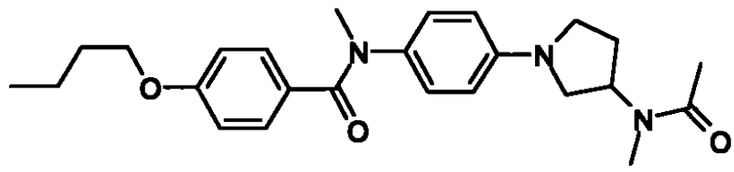


Se hizo reaccionar según el método E 4-butoxi-N-metil-N-[4-(3-metilamino--pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamid con N,N-dimetilglicina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 466,63 (C27H38N4O3); MS (ESI): 467 (M+H+).

De manera análoga se obtuvo (R)-4-butoxi-N-(4-{3-[(2-dimetilamino-acetil)--metil-amino]-pirrolidin-1-il}-fenil)-N-metil-benzamida.

Ejemplo 289

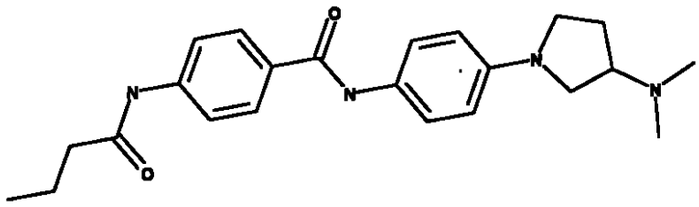
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-4-butoxi-N-metil-benzamida



Se añadieron piridina y anhídrido acético a 4-butoxi-N-metil-N-[4-(3--metilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida. Al cabo de 2 horas se eliminaron las porciones volátiles. Se obtuvo así el producto con peso molecular 423,56 (C25H33N3O3); MS (ESI): 424 (M+H+).

Ejemplo 290

4-Butirilamino-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida



Método Q

Se añadieron carbonato potásico (50 mg) y cloruro de butirilo (11 mg) a 4-amino-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida (32 mg) en diclorometano (2 mL). Al cabo de 12 horas se filtró la mezcla y se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 394,52 (C23H30N4O3); MS (ESI): 395 (M+H+).

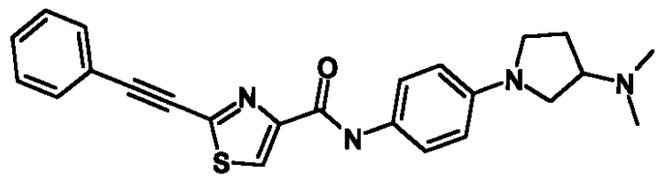
De manera alternativa se puede hacer reaccionar, según el método E, 4-amino-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida con ácido butírico.

4-Amino-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida

Se hizo reaccionar según el método E ácido 4-t-butoxicarbonilamino-benzoico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina, y se trató el producto según el método G. Se obtuvo así el producto con peso molecular 324,43 (C19H24N4O); MS (ESI): 325 (M+H+).

Ejemplo 291

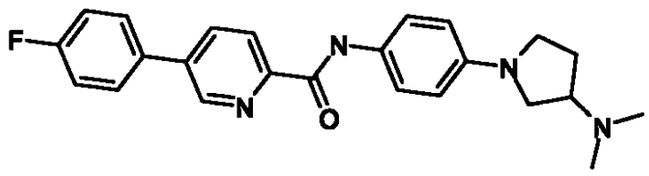
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-feniletinil-tiazol-4-carboxílico



Se disolvió [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-bromo--tiazol-4-carboxílico (100 mg) en tetrahidrofurano (2 mL), y se añadieron fenilacetileno (52 mg), trietilamina (52 mg), trifenilfosfina (17 mg), bicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (89 mg) y yoduro de cobre(I) (9,6 mg). Se calentó la reacción durante 3 minutos a 150°C en un aparato de microondas, y a continuación se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 416,55 (C24H24N4OS); MS (ESI): 417 (M+H+).

Ejemplo 292

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2--carboxílico



Método O-a

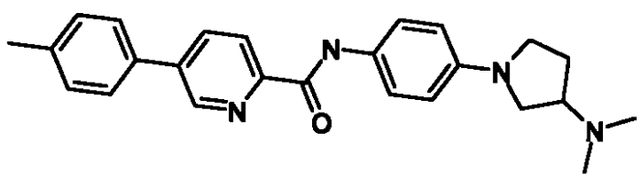
Se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (81 mg), POPD (15 mg) y carbonato de cesio (2M aq.; 0,5 mL) a [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico (100 mg) disuelta en tolueno. Se calentó la reacción a 150°C durante 10 minutos en un aparato de microondas, y a continuación se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 404,49 (C24H25FN4O); MS (ESI): 405 (M+H+).

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico

Se hizo reaccionar [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina, según el método E, con ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 344,85 (C18H21ClN4O); MS (ESI): 345 (M+H+).

Ejemplo 293

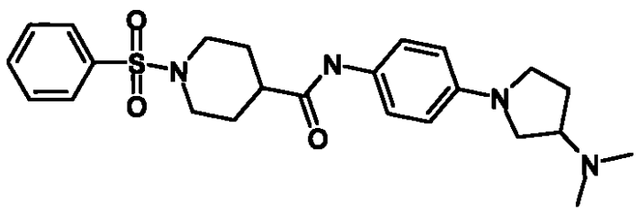
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico



Se hizo reaccionar según el método O-a [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico con ácido 4-metilfenilborónico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 400,53 (C25H28N4O); MS (ESI): 401 (M+H+).

Ejemplo 294

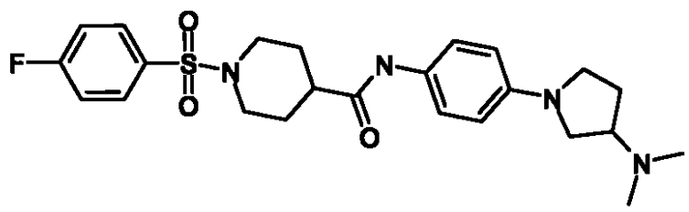
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-bencensulfonil-piperidin-4-carboxílico



Se añadieron carbonato potásico (45 mg) y cloruro de bencensulfonilo (35 mg) a [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido piperidin-4-carboxílico (70 mg) disuelta en N-metilpirrolidona (2 mL). Transcurridas 12 horas se filtró la mezcla y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 456,61 (C24H32N4O3S); MS (ESI): 457 (M+H+).

Ejemplo 295

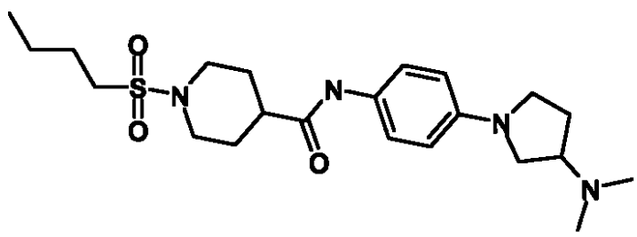
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-bencensulfonil)--piperidin-4-carboxílico



Se añadieron carbonato potásico (45 mg) y cloruro de 4-fluoro-bencensulfonilo (40 mg) a [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido piperidin-4--carboxílico (70 mg) disuelto en N-metilpirrolidona (2 mL). Transcurridas 12 horas se filtró la mezcla, y se purificó el filtrado mediante HPLC. Se obtuvo así el producto con peso molecular 474,60 (C24H31FN4O3S); MS (ESI): 475 (M+H+).

Ejemplo 296

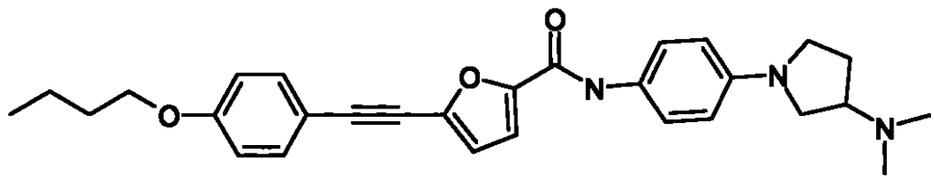
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-(butan-1-sulfonil)-piperidin--4-carboxílico



Se añadieron carbonato potásico (45 mg) y cloruro de butilsulfonilo (30 mg) a [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido piperidin-4-carboxílico (70 mg) disuelto en N-metilpirrolidona (2 mL). Transcurridas 12 horas se filtró la mezcla, y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 436,62 (C22H36N4O3S); MS (ESI): 437 (M+H+).

Ejemplo 297

[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(4-butoxi-feniletinil)-furan--2-carboxílico

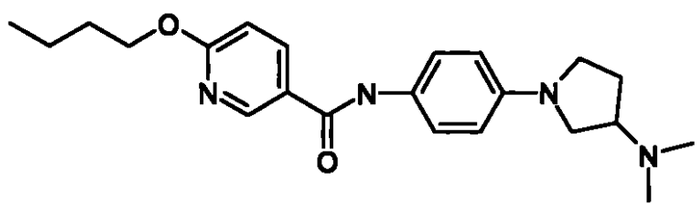


Método J-a

Se disolvió [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo--furan-2-carboxílico (75 mg), junto con 1-butoxi-4-etinil-benceno (35 mg), en N,N-dimetilformamida (1 mL), y se añadió, gota a gota y bajo argón, a una suspensión de Pd(tBu3P)2Cl2 (4 mg), yoduro de cobre(I) (75 mg) y N,N-diisopropilamina (20 mg) en tetrahidrofurano anhidro (3 mL). Se agitó la preparación durante 8 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se filtró la reacción a través de un filtro de jeringa, se filtró, se concentró y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 471,6 (C29H33N3O3); MS (ESI): 472 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 298

6-Butoxi-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-nicotinamida



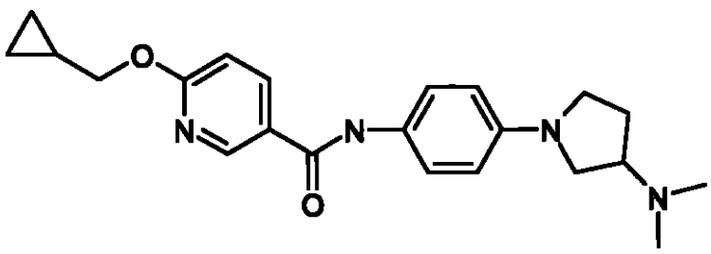
Método H-a

Se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente una solución de 0,1 g de hidróxido potásico en 1 mL de DMSO, y a continuación se añadieron 0,1 g de N-[4-(3--dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-hidroxi-nicotinamida. Se agitó la solución de

reacción durante 10 minutos, y a continuación se añadieron 0,084 g de 1-bromobutano. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras añadir agua y acetato de etilo, se extrajo tres veces con acetato de etilo la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificaron mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 382,24 ($C_{22}H_{30}N_4O_2$); MS (ESI): 383 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 299

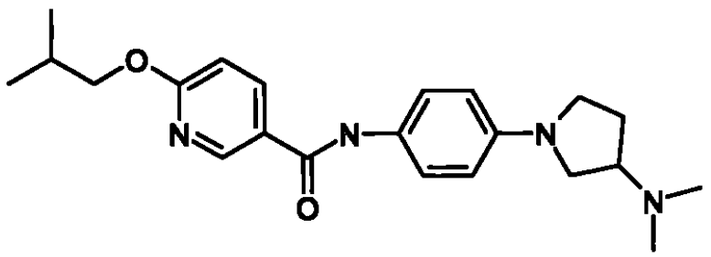
6-Ciclopropilmetoxi-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-nicotinamida



Se hizo reaccionar según el método H-a (bromometil)ciclopropano con N-[4-(3--dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-hidroxi-nicotinamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 380,22 ($C_{22}H_{28}N_4O_2$); MS (ESI): 381 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 300

N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-isobutoxi-nicotinamida

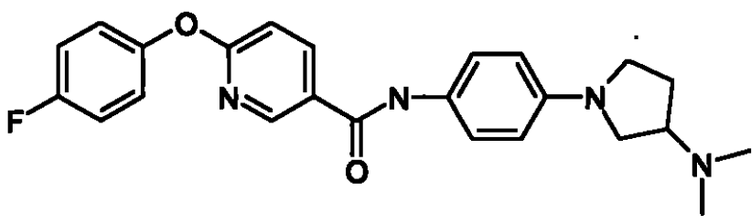


Se hizo reaccionar según el método H-a 1-bromo-2-metilpropano con N-[4-(3--dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-hidroxi-nicotinamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 382,24 ($C_{22}H_{30}N_4O_2$); MS (ESI): 383 (M+H+) como hidrotrifluo-

roacetato.

Ejemplo 301

N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-6-(4-fluoro-fenoxi)-nicotinamida

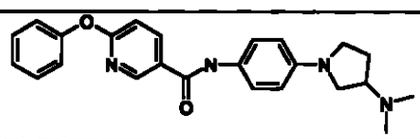


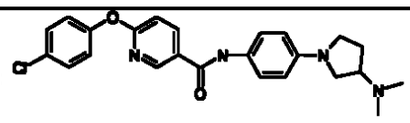
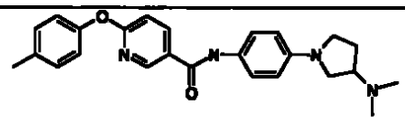
A una solución de 0,041 g de 6-cloro-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)--fenil]-nicotinamida y 4-fluorofenol (30 mg) en 0,8 mL de DMF se añadieron 49 mg de carbonato potásico, y se calentó la reacción a 140 °C durante 90 minutos en un aparato de microondas. Tras añadir agua y acetato de etilo se extrajo tres veces con acetato de etilo la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificaron mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 420,2 (C24H25FN4O2); MS (ESI): 421 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

6-Cloro-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-nicotinamida

Se hizo reaccionar según el método E-b ácido 6-cloronicotínico con [1-(4--amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 344,14 (C18H21ClN4O); MS (ESI): 345 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

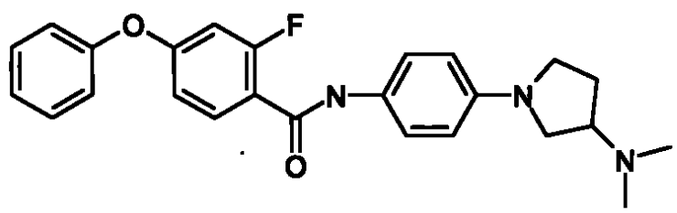
De manera análoga se obtuvieron los siguientes Ejemplos.

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
302		C24H26N4O2	402,21	403

303		C24H25ClN4O2	436,17	437
304		C25H28N4O2	416,22	417

Ejemplo 305

N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fluoro-4-fenoxi-benzamida



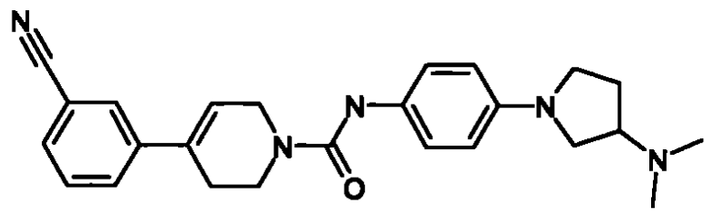
A una solución de 0,008 g de fenol en 0,5 mL de cloruro de metileno se añadió tamiz molecular en polvo (4 A), 0,01 g de acetato de cobre, y 0,02 g de benzamida de ácido N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fluoro-4-borónico, y se calentó durante 24 horas a 40 °C. A continuación se eliminó en vacío el disolvente, se tomó el residuo en agua / acetato de etilo, y se extrajo tres veces con acetato de etilo la fase acuosa. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificaron mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 419,2 (C25H26FN3O2); MS (ESI): 420 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Benzamida de ácido N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-fluoro-4-borónico

Se hizo reaccionar según el método E-b ácido 4-carboxi-3-fluorfenilborónico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 371,18 (C19H23BFN3O3); MS (ESI): 372 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 306

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(3-ciano-fenil)-3,6-dihidro--2H-piridin-1-carboxílico



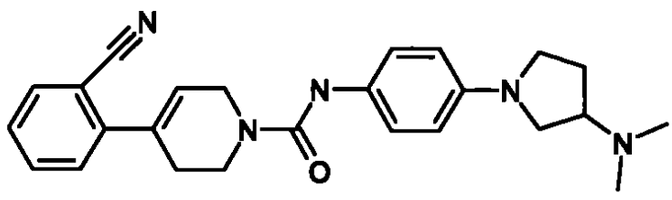
Se hizo reaccionar según el método O-a [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)--fenil]-amida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H--piridin-1-carboxílico con 3-bromobenzonitrilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 415,54 (C25H29N5O); MS (ESI): 416 (M+H+)

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil--[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

Se hizo reaccionar según el método A 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan--2-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 440,40 (C24H37BN4O3); MS (ESI): 441 (M+H+)

Ejemplo 307

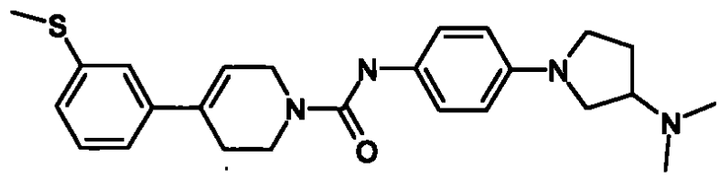
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(2-ciano-fenil)-3,6-dihidro--2H-piridin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, según el método O-a, con 2-bromobenzonitrilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 415,54 ($C_{25}H_{29}N_5O$); MS (ESI): 416 (M+H+)

Ejemplo 308

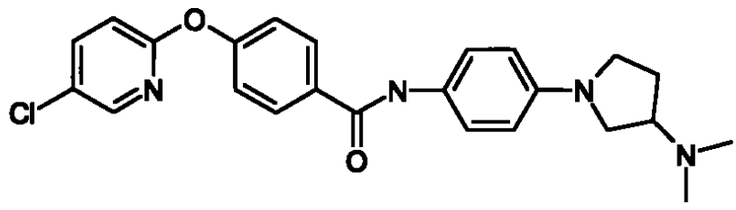
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(3-metilsulfanil-fenil)-3,6--dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



Se hizo reaccionar [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico, según el Método O-a, con 3-bromotioanisol. Se obtuvo así el producto con peso molecular 436,62 ($C_{25}H_{32}N_4OS$); MS (ESI): 437 (M+H+)

Ejemplo 309

4-(5-Cloro-piridin-2-iloxi)-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida



Se añadieron 0,143 g de carbonato potásico a una solución de 0,19 g éster 4-[4--(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]-fenílico de ácido acético en 2 mL de DMF, y se calentó la solución durante 15 minutos a 130 °C en un aparato de microondas. A continuación se añadieron agua y acetato de etilo a la solución, se liofilizó la fase acuosa, y se utilizó el residuo, sin más purificación, en el paso siguiente.

Método R

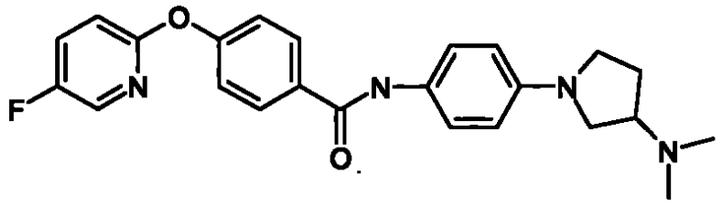
Se calentó a 230 °C durante 30 minutos, en un aparato de microondas, una solución de 0,05 g de N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-hidroxi-benzamida, 0,017 g de 2,5-dicloropiridina, y 0,064 g de carbonato potásico, en 0,8 mL de DMF. Se filtró la solución, y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 436,17 (C24H25ClN4O2); MS (ESI): 437 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ester 4-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenilcarbamoil]-fenílico de ácido acético

Se hizo reaccionar según el método E-b ácido 4-acetoxibenzoico con [1-(4--amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 367,19 (C21H25N3O3); MS (ESI): 368 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 310

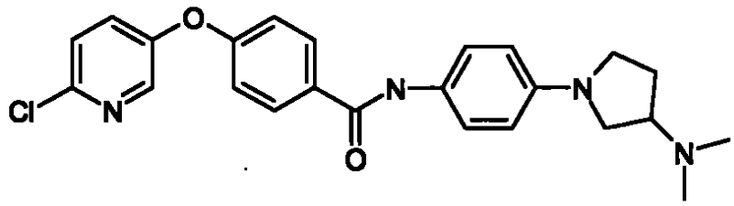
N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-benzamida



Se hizo reaccionar según el método R 2-cloro-5-fluoropiridina con N-[4-(3--dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-4-hidroxi-benzamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 420,2 (C24H25FN4O2); MS (ESI): 421 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 311

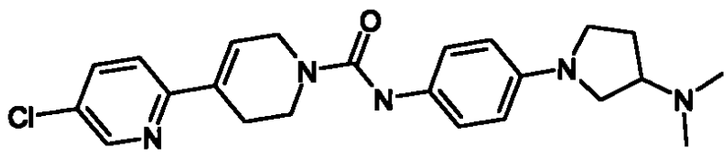
4-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-benzamida



Se obtuvo como subproducto de reacción en el Ejemplo 310. Se obtuvo así el producto con peso molecular 436,95 (C24H25ClN4O2); MS (ESI): 437 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Ejemplo 312

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-3',6'-dihidro-2'H--[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



Se disolvieron [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina (32 mg) y carbonildiimidazol (27,1 mg) en acetonitrilo (1,5 mL), y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió trietilamina (63,4 µL) a una solución de 5-cloro-1',2',3',6'- tetrahidro--[2,4']bipiridina (40,7 mg) en THF (1 mL) y cloroformo (0,5 mL). Transcurridos 15 minutos se añadió gota a gota la mezcla a la primera solución, y se agitó durante una noche. Se concentró la mezcla, y se distribuyó el residuo entre diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. para eliminar impurezas causadas por la amina primaria y/o la amina secundaria se disolvió en diclorometano (1,5 mL) el residuo, y se añadió la solución a una suspensión agitada de cloruro de ácido p-toluensulfónico fijado a polímero (0,5 g) en diclorometano (6 mL) y trietilamina (128 µL). Transcurridas 3 horas se filtró y se lavó varias veces la resina con diclorometano. Se concentraron las fases orgánicas combinadas. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo / diclorometano (al 5%), amoníaco (7N en metanol, al 2%) más tarde acetato de etilo / diclorometano (al 5%), amoníaco (7N en metanol, al 3%) gereinigt. Se obtuvo así el producto con peso molecular 425,97 (C23H28ClN5O); MS (ESI): 426 (M+H+).

5-Cloro-1',2',3',6'- tetrahidro-[2,4']bipiridina

Se añadió cloruro de hidrógeno (4N en dioxano; 0,8 mL) a una solución de éster t-butílico de ácido 5-cloro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridin-1'-carboxílico (50 mg) en cloroformo (2,4 mL), y al cabo de 13 horas se concentró la muestra. Se obtuvo así el

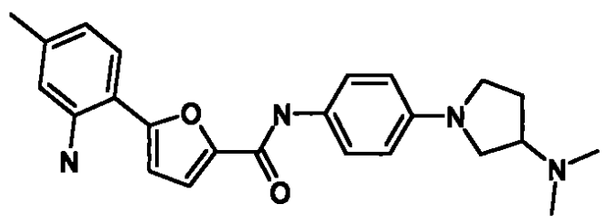
producto con peso molecular 194,67 (C10H11ClN2); MS (ESI): 195 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido 5-cloro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridin-1'-carbámico

A una mezcla de éster t-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil--[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbámico (Eastwood, Paul R., *Tetrahedron Lett*, 41, 19, 2000, 3705-3708; 200 mg), carbonato potásico (0,265 g) y $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg) se añadió una solución de 2-bromo-5-cloropiridina (131 mg) en DMF (desgasificada con nitrógeno; 4,5 mL). Se calentó la mezcla durante 8 horas a 80 °C. Tras enfriar se diluyó con diclorometano la mezcla, y se lavó con solución de carbonato sódico y con agua. Se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: heptano / acetato de etilo (al 2%) / diclorometano (al 5%) luego heptano / acetato de etilo (al 5%) / diclorometano (al 5%) gereinigt.

Ejemplo 313

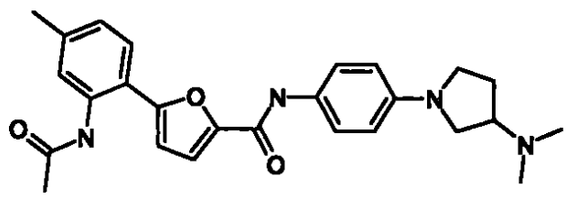
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2-amino-4-metil-fenil)--furan-2-carboxílico



Se hidrogenó [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2--nitro-4-metil-fenil)-furan-2-carboxílico según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 404,22 ($C_{24}H_{28}N_4O_2$); MS (ESI): 405 (M+H+).

Ejemplo 314

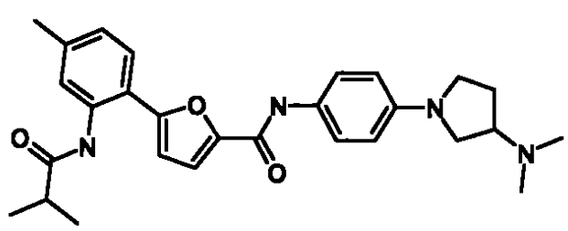
[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2-acetilamino-4-metil--fenil)-furan-2-carboxílico



Se hizo reaccionar [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2-amino-4-metil-fenil)-furan-2-carboxílico, según el método Q, con cloruro de acetilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 446,23 (C26H30N4O3); MS (ESI): 447 (M+H+).

Ejemplo 315

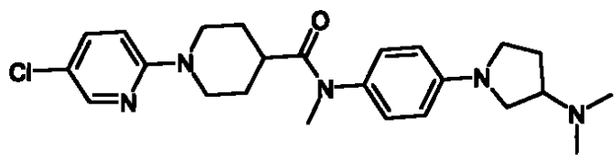
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2-isobutirilamino-4-metil-fenil)-furan-2-carboxílico



Se hizo reaccionar [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)- fenil]-amida de ácido 5-(2-amino-4-metil-fenil)-furan-2-carboxílico, según el método Q, con cloruro de isobutirilo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 474,26 (C28H34N4O3); MS (ESI): 475 (M+H+).

Ejemplo 316

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 5'-cloro-3,4,5,6--tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico



Se calentaron a 160°C durante 15 minutos [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)--fenil]-metil-amida de ácido piperidin-4-carboxílico (44,4 mg) y 2,5-dicloropiridina (60 mg). Se añadió o-xileno (0,5 mL), y se calentó 2 horas más a 160°C. La mezcla bruta enfriada fue purificada mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo / amoníaco (7N en metanol)). Se obtuvo así el producto con peso molecular 442,01 (C24H32ClN5O); MS (ESI): 442 (M+H+).

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido piperidin-4-carboxílico

Se trató con ácido trifluoroacético, según el método G, éster t-butílico de ácido 4-{[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 330,48 (C19H30N4O); MS (ESI): 331 (M+H+).

De manera análoga se puede preparar [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]--amida de ácido piperidin-4-carboxílico.

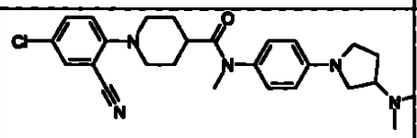
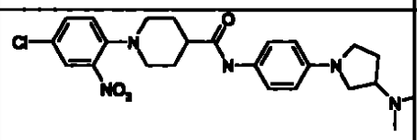
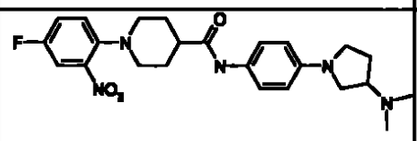
Ester t-butílico de ácido 4-{[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-carbamoil}--piperidin-1-carboxílico

Se añadió cloruro de tionilo (0,21 mL) a una solución de ácido N-Boc-piperidin--4-carboxílico (550 mg) y piridina (0,47 mL) en diclorometano (15 mL), y al cabo de 30 minutos se añadió gota a gota una solución de dimetil-[1-(4-metilamino-fenil)--pirrolidin-3-il]-amina (0,5 g), trietilamina (1,17 mL), DMAP (0,44 g) y diclorometano (10 mL). Transcurridas 16 horas se diluyó la mezcla con diclorometano, se lavó con agua y con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente:

acetato de etilo / amoníaco (7N en metanol)). Se obtuvo así el producto con peso molecular 430,60 ($C_{24}H_{38}N_4O_3$); MS (ESI): 431 (M+H+).

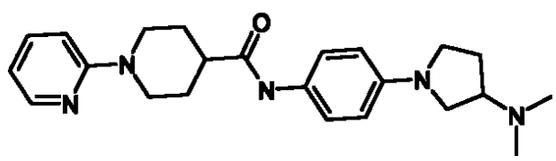
De manera análoga se puede preparar éster t-butílico de ácido 4-{[4-(3--dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico.

De manera análoga se prepararon los siguientes Ejemplos.

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	peso molecular	M+H+
317		$C_{25}H_{30}ClN_5O$	466,03	466
318		$C_{24}H_{30}ClN_5O_3$	471,99	472
319		$C_{24}H_{30}FN_5O_3$	455,54	456

Ejemplo 320

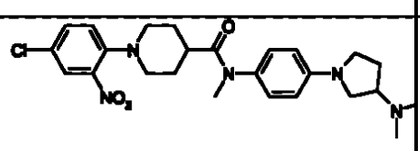
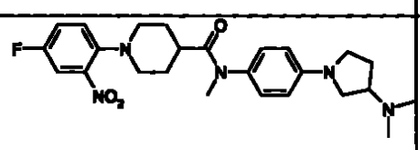
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico



Se calentaron durante 2 horas a 160°C [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]--amida de ácido piperidin-4-carboxílico (30 mg) y 2-cloropiridina (90 mg). Se añadió

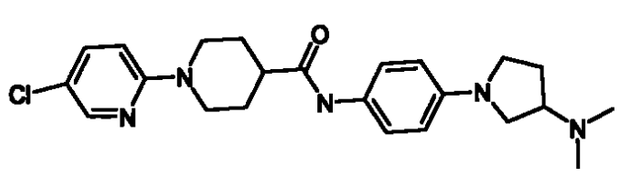
2-cloropiridina (0,2 mL), y se calentó de nuevo durante 4 horas a 160°C. La mezcla bruta enfriada fue purificada mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo / amoníaco (3N en metanol)). Se obtuvo así el producto con peso molecular 393,54(C23H31N5O); MS (ESI): 394 (M+H+).

De manera análoga se obtuvieron los siguientes Ejemplos.

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	peso molecular	M+H+
321		C25H32ClN5O3	486,02	486
322		C24H30FN5O3	469,56	470

Ejemplo 323

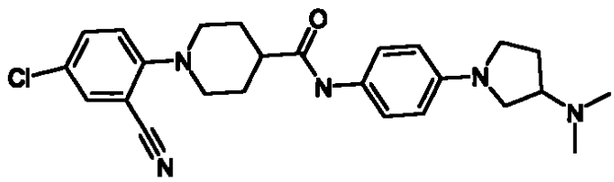
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro--2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico



Se calentaron durante 2 horas a 160°C [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]--amida de ácido piperidin-4-carboxílico (30 mg), 2,5-dicloropiridina (30 mg) y tributilamina (0,2 mL). Se lavó con heptano la mezcla bruta enfriada, y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo / amoníaco (3N en metanol)). Se obtuvo así el producto con peso molecular 427,98 (C23H30ClN5O); MS (ESI): 428 (M+H+).

Ejemplo 324

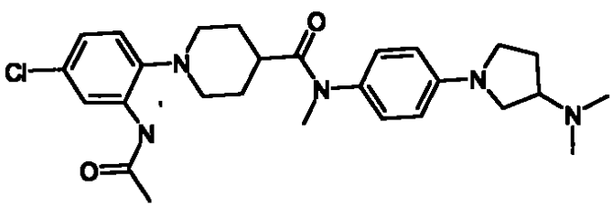
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-(4-cloro-2-ciano-fenil)--piperidin-4-carboxílico



Se hizo reaccionar [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido piperidin-4-carboxílico con 2,5-diclorobenzonitrilo, de la manera descrita en el Ejemplo 323. Se obtuvo así el producto con peso molecular 452,00 (C25H30ClN5O); MS (ESI): 452 (M+H+).

Ejemplo 325

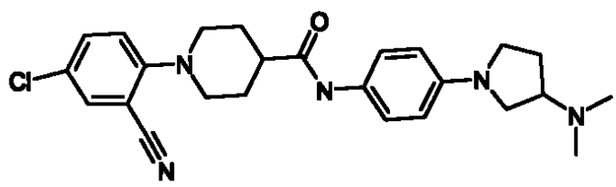
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 1-(2-acetilamino-4--cloro-fenil)-piperidin-4-carboxílico



A una solución de [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-piperidin-4-carboxílico (50 mg) en ácido acético glacial (5 mL) se añadió paladio sobre carbono (al 10%; 10 mg). Se agitó la solución bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar), y se añadió anhídrido acético (14 µL). Al cabo de una hora se añadió anhídrido acético adicional (6 µL), y se agitó la mezcla 15 minutos más. Se filtró la suspensión, y se concentró el filtrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo / amoníaco (7N en metanol)). Se obtuvo así el producto con peso molecular 498,07 (C27H36ClN5O2); MS (ESI): 498 (M+H+).

Ejemplo 324

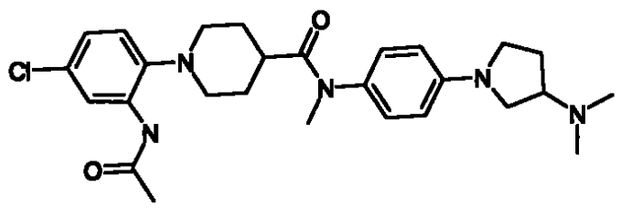
[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-(4-cloro-2-ciano-fenil)--piperidin-4-carboxílico



Se hizo reaccionar [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido piperidin-4-carboxílico con 2,5-diclorobenzonitrilo, de la manera descrita en el Ejemplo 323. Se obtuvo así el producto con peso molecular 452,00 (C25H30ClN5O); MS (ESI): 452 (M+H+).

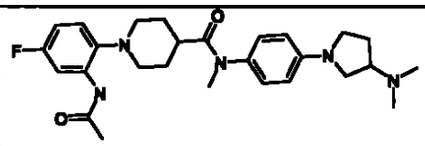
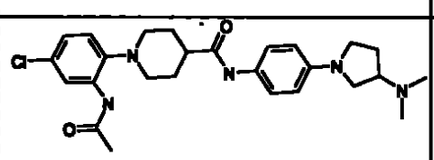
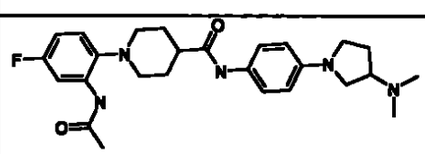
Ejemplo 325

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 1-(2-acetilamino-4--cloro-fenil)-piperidin-4-carboxílico



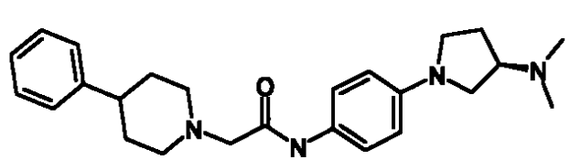
A una solución de [4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-metil-amida de ácido 1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-piperidin-4-carboxílico (50 mg) en ácido acético glacial (5 mL) se añadió paladio sobre carbono (al 10%; 10 mg). Se agitó la solución bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar), y se añadió anhídrido acético (14 µL). Al cabo de una hora se añadió anhídrido acético adicional (6 µL), y se agitó la mezcla 15 minutos más. Se filtró la suspensión, y se concentró el filtrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo / amoníaco (7N en metanol)). Se obtuvo así el producto con peso molecular 498,07 (C27H36ClN5O2); MS (ESI): 498 (M+H+).

De manera análoga se prepararon los siguientes Ejemplos.

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
326		C27H36FN5O2	481,62	482
327		C26H34ClN5O2	484,05	484
328		C26H34FN5O3	467,59	468

Ejemplo 329

(R)-N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-acetamida



A una solución de (R)-2-cloro-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]--acetamida (80 mg) en acetonitrilo (5 mL) y DMF (1 mL) se añadieron carbonato de cesio (100 mg) y 4-fenilpiperidina (48 mg), y se mantuvo la mezcla durante 12 horas a 65°C. Se liberó la mezcla de las porciones volátiles, y se distribuyó el residuo entre agua y diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente:

metanol / diclorometano). Se obtuvo así el producto con peso molecular 406,58 (C25H34N4O); MS (ESI): 407 (M+H+).

De manera alternativa se pueden utilizar como bases auxiliares carbonato potásico o piridina, se puede añadir yoduro potásico como catalizador, o bien se puede llevar a cabo la reacción a 150°C en un aparato de microondas.

(R)-2-Cloro-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida

A una solución de (R)-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina (3,15 g) en diclorometano (120 mL) se añadió trietilamina (2,03 g) y después, gota a gota, cloruro de cloroacetilo (2,26 g). Transcurridas 3 horas se diluyó con diclorometano y con agua la mezcla, y se lavó con una solución de cloruro sódico.

Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: metanol / diclorometano). Se obtuvo así el producto con peso molecular 281,79 (C14H20ClN3O); MS (ESI): 282 (M+H+).

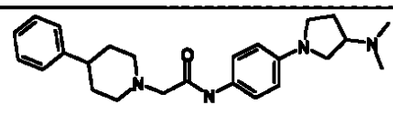
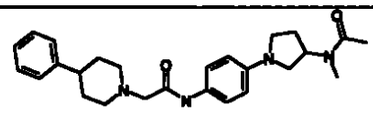
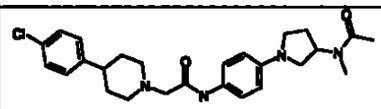
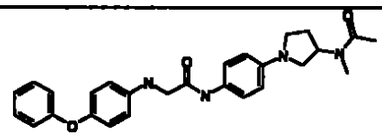
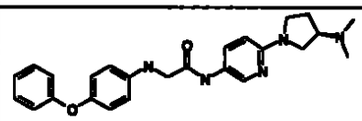
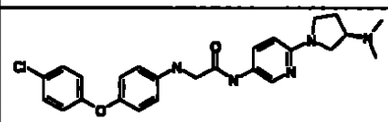
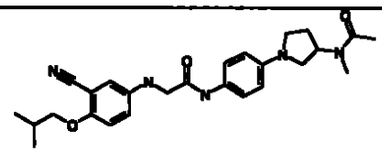
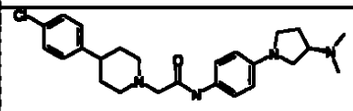
De manera análoga se obtuvieron:

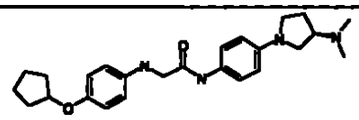
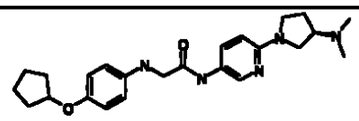
N-{4-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2-cloro-acetamida

2-Cloro-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida

(R)-2-Cloro-N-[6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida

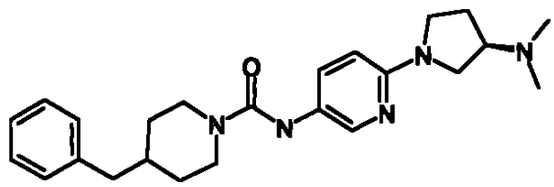
De manera análoga a la metódica indicada en el Ejemplo 329 se prepararon los siguientes Ejemplos:

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
330		C25H34N4O	406,58	407
331		C26H34N4O2	434,59	435
332		C26H33ClN4O2	469,03	469
333		C27H30N4O3	458,57	459
334		C25H29N5O2	431,54	432
335		C25H28ClN5O2	465,99	466
336		C26H33N5O3	463,59	464
337		C25H33ClN4O	441,02	441

338		C25H34N4O2	422,58	423
339		C24H33N5O2	423,56	424

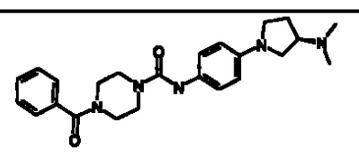
Ejemplo 340

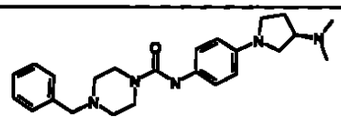
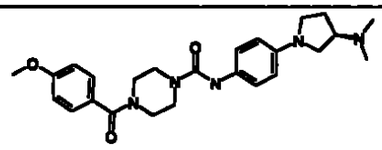
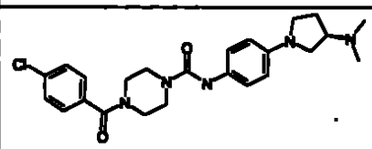
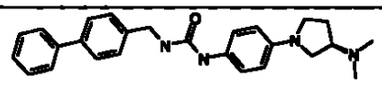
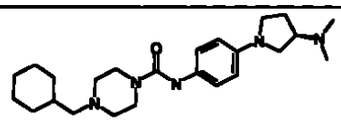
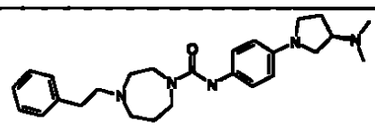
[6-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido (R)-4-bencil-piperidin--1-carboxílico



A una solución de carbonildiimidazol (53 mg) en DMF (0,5 mL) se añadió, a 0°C, (R)-6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilamina. Transcurridos 15 minutos se añadió 4-bencilpiperidina (57 mg), y se calentó la mezcla durante una hora a 90°C. Se liberó la mezcla de sus porciones volátiles. El residuo fue purificado mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: metanol / diclorometano). Se obtuvo así el producto con peso molecular 407,56 (C24H33N5O); MS (ESI): 408 (M+H+).

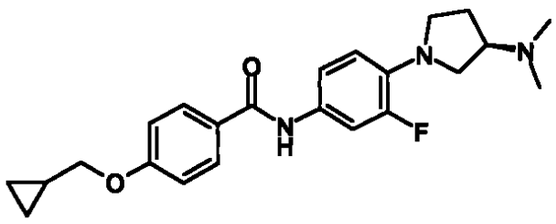
De manera análoga se prepararon los siguientes Ejemplos:

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
341		C24H31N5O2	421,55	422

342		C24H33N5O	407,56	408
343		C26H34N4O3	450,59	451
344		C25H31ClN4O2	455,00	455
345		C26H30N4O	414,56	415
346		C24H39N5O	413,61	414
347		C26H37N5O	435,62	436

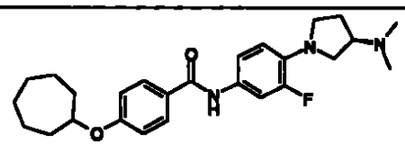
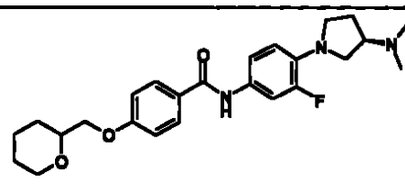
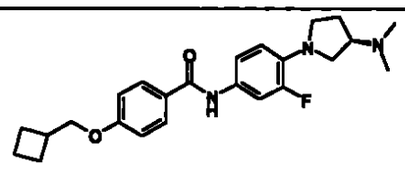
Ejemplo 348

(R)-4-Ciclopropilmetoxi-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenil]-benzamida



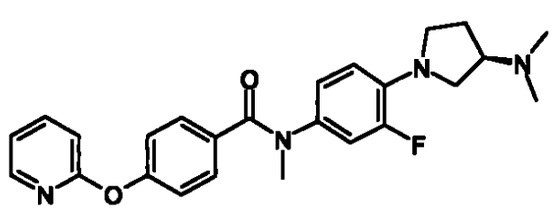
Se desbenciló (R)-4-benciloxi-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro--fenil]-benzamida según el método B. Se alquiló con bromuro de ciclopropilmetilo, según el método H, la (R)-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4--hidroxi-benzamida obtenida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 397,50 (C23H28N3O2); MS (ESI): 398 (M+H+).

Según el método H se obtuvieron también los siguientes Ejemplos:

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular	M+H+
349		C26H34FN3O2	439,58	440
350		C25H32FN3O3	441,55	442
351		C24H30FN3O2	411,52	412

Ejemplo 352

(R)-N-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-(piridin-2-iloxi)-benzamida



Se hizo reaccionar (R)-N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-hidroxi-benzamida, según el método R, con 2-cloropiridina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 434,52 (C25H27N4O2); MS (ESI): 435 (M+H+).

Ejemplo 353 – Ejemplo 507

Se hicieron reaccionar según el método A distintas pirrolidinilanilinas con diversas aminas. En la Tabla 6 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

Ejemplo 508 – Ejemplo 1130

Se hicieron reaccionar según el método E distintas pirrolidinilanilinas con diversos ácidos. En la Tabla 7 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

Ejemplo 1131 – Ejemplo 1232

Se hicieron reaccionar según el método O distintos halogenuros de (hetero-)arilo con diversos ácidos borónicos. En la Tabla 8 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

Ejemplo 1233 – Ejemplo 1237

Se hicieron reaccionar según el método J wurden distintos halogenuros de arilo con diversos acetilenos. En la Tabla 9 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

Ejemplo 1238 – Ejemplo 1403

Se hicieron reaccionar según el método N distintas aminopirrolidinas y N-arilpirrolidinonas con diversos aldehídos, cetonas o aminas. En la Tabla 10 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

Ejemplo 1404 – Ejemplo 1423

Se sometieron a mutilación reductora con formaldehído, según el método E, distintas aminopirrolidinas. En la Tabla 11 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

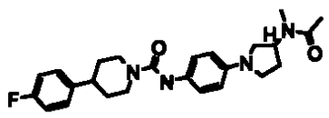
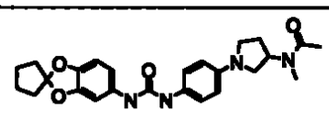
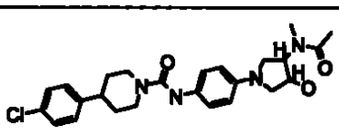
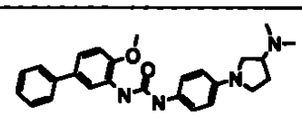
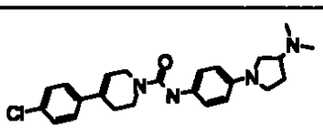
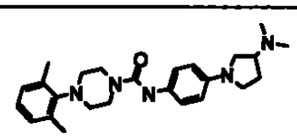
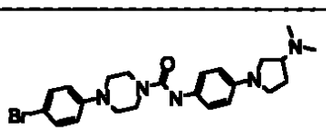
Ejemplo 1424 – Ejemplo 1443

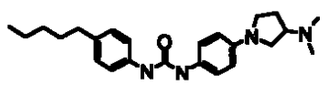
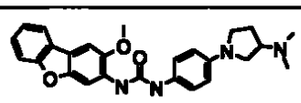
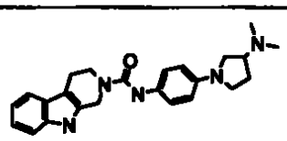
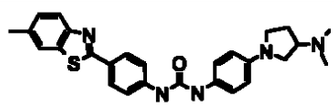
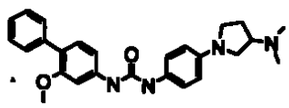
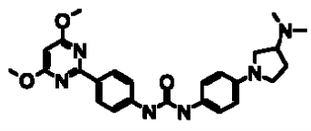
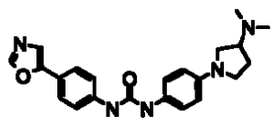
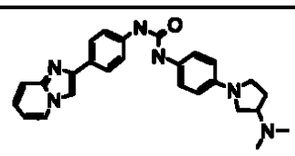
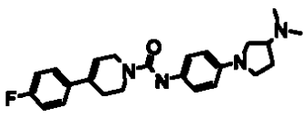
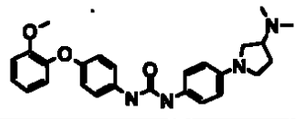
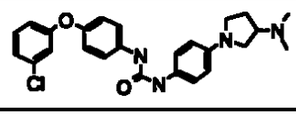
Se alquilaron según el método F diversas amidas. En la Tabla 12 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

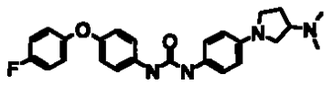
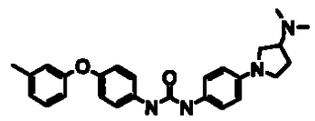
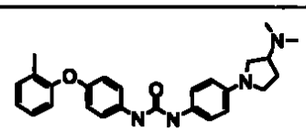
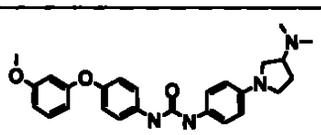
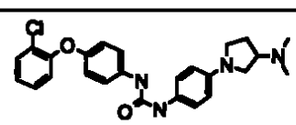
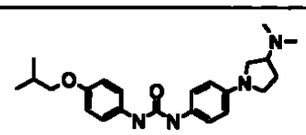
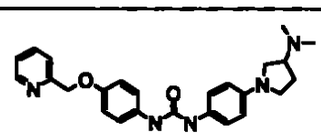
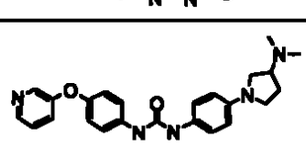
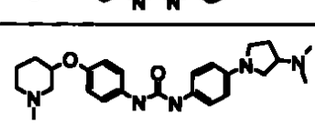
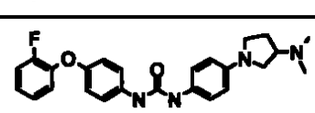
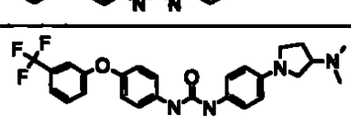
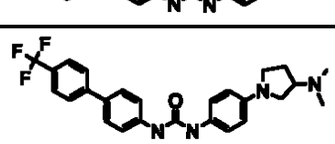
Ejemplo 1444 – Ejemplo 1618

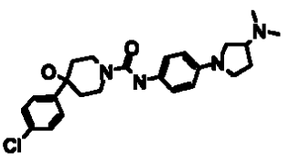
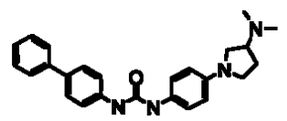
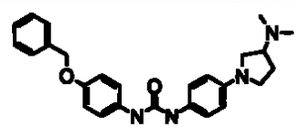
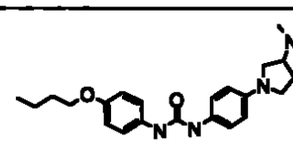
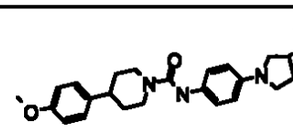
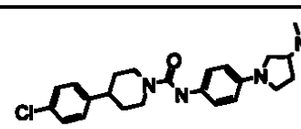
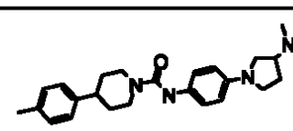
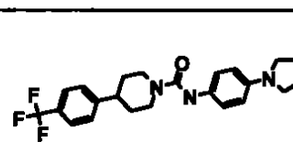
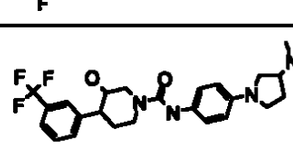
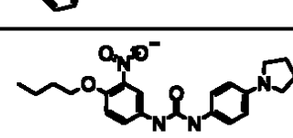
Se escindieron según el método G diversos ésteres t-butílicos de ácidos carbámicos. En la Tabla 13 se encuentran resumidos los productos obtenidos.

Tabla 6

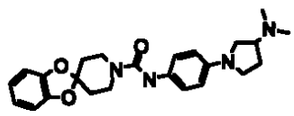
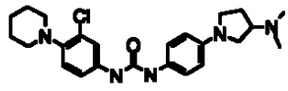
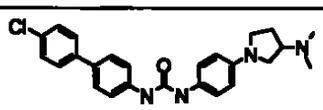
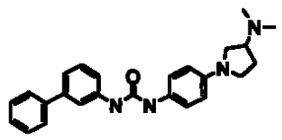
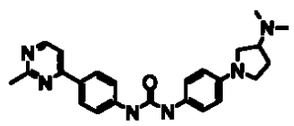
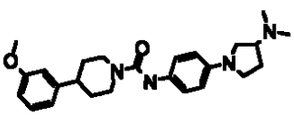
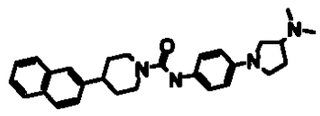
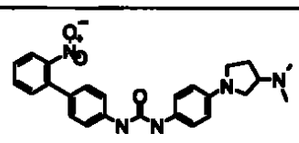
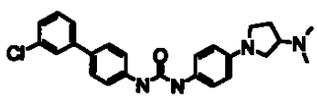
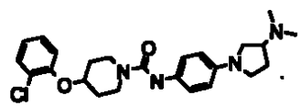
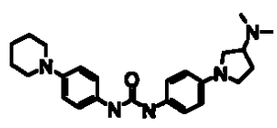
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
353		C25H31FN4O2	438,24	439
354		C25H30N4O4	450,23	451
355		C25H31ClN4O3	470,21	471
356		C26H30N4O2	430,24	431
357		C24H29ClN4O	424,20	425
358		C25H35N5O	421,28	422
359		C23H30BrN5O	471,16	472

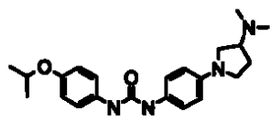
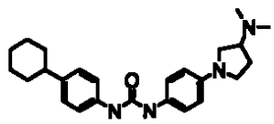
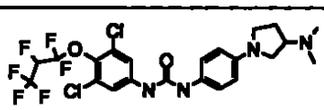
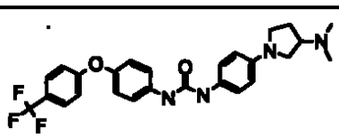
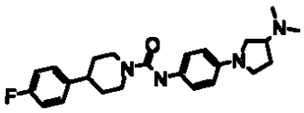
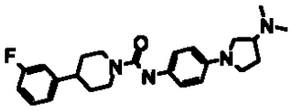
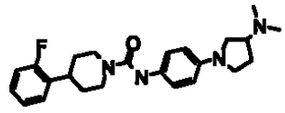
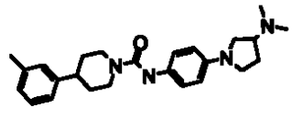
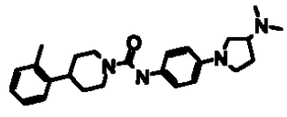
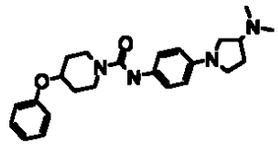
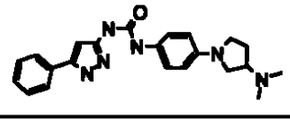
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
360		C24H34N4O	394,27	395
361		C26H28N4O3	444,22	445
362		C24H29N5O	403,24	404
363		C27H29N5OS	471,21	472
364		C26H30N4O2	430,24	431
365		C25H30N6O3	462,24	463
366		C22H25N5O2	391,20	392
367		C26H28N6O	440,23	441
368		C24H29FN4O	408,23	409
369		C26H30N4O3	446,23	447
370		C25H27ClN4O2	450,18	451

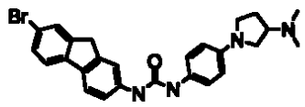
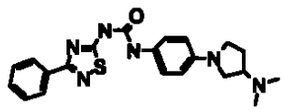
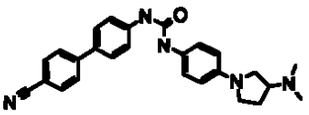
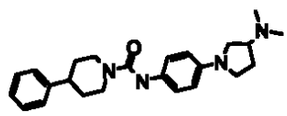
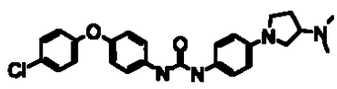
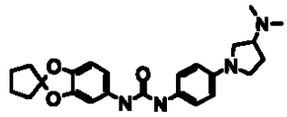
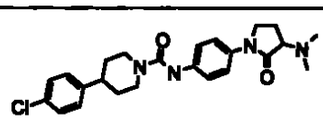
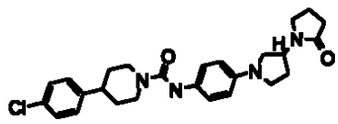
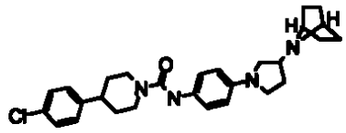
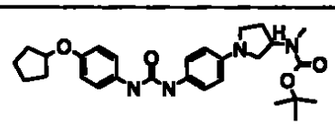
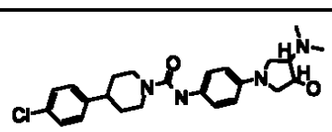
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
371		C25H27FN4O2	434,21	435
372		C26H30N4O2	430,24	431
373		C26H30N4O2	430,24	431
374		C26H30N4O3	446,23	447
375		C25H27ClN4O2	450,18	451
376		C23H32N4O2	396,25	397
377		C25H29N5O2	431,23	432
378		C24H27N5O2	417,22	418
379		C25H35N5O2	437,28	438
380		C25H27FN4O2	434,21	435
381		C26H27F3N4O2	484,21	485
382		C26H27F3N4O	468,21	469

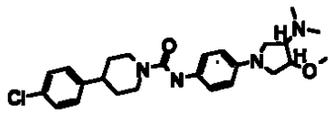
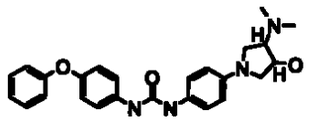
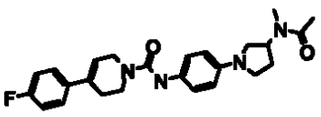
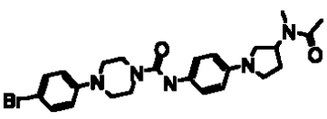
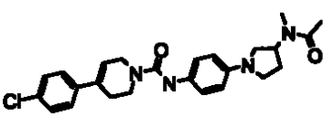
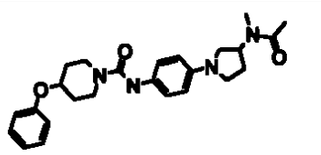
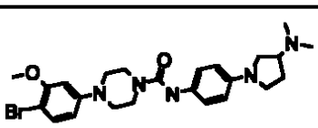
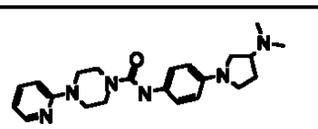
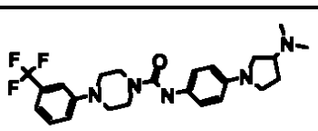
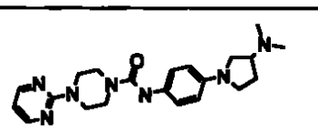
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
383		C24H31ClN4O2	442,21	443
384		C25H28N4O	400,23	401
385		C26H30N4O2	430,24	431
386		C23H32N4O2	396,25	397
387		C25H34N4O2	422,27	423
388		C24H31ClN4O	426,22	427
389		C25H34N4O	406,27	407
390		C25H31F3N4O	460,24	461
391		C25H31F3N4O2	476,24	477
392		C23H31N5O4	441,24	442

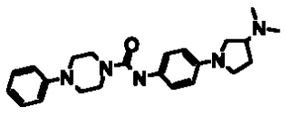
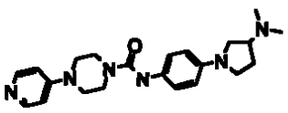
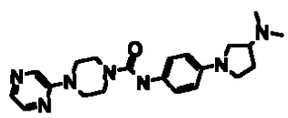
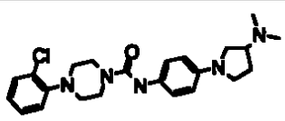
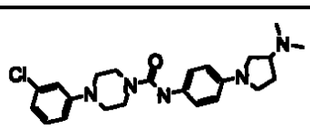
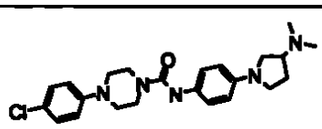
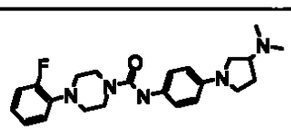
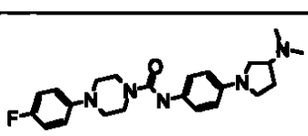
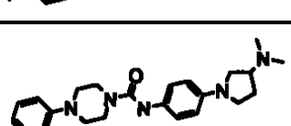
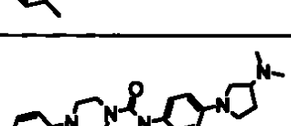
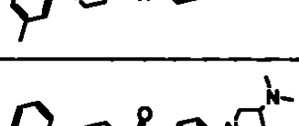
588
604

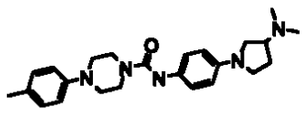
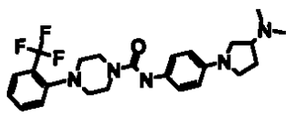
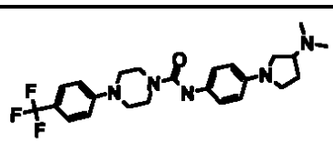
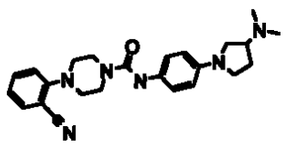
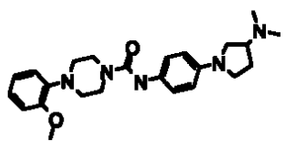
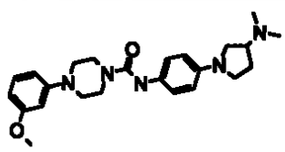
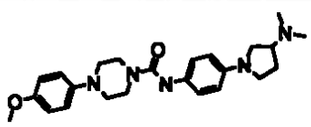
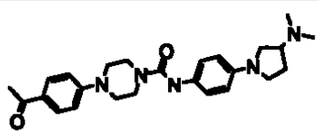
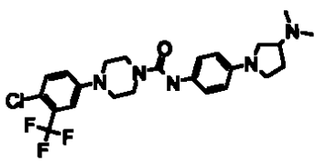
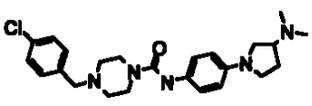
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
393		C24H30N4O3	422,23	423
394		C24H32ClN5O	441,23	442
395		C25H27ClN4O	434,19	435
396		C25H28N4O	400,23	401
397		C24H28N6O	416,23	417
398		C25H34N4O2	422,27	423
399		C28H34N4O	442,27	443
400		C25H27N5O3	445,21	446
401		C25H27ClN4O	434,19	435
402		C24H31ClN4O2	442,21	443
403		C24H33N5O	407,27	408

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
404		C22H30N4O2	382,24	383
405		C25H34N4O	406,27	407
406		C22H22Cl2F6N4O2	558,10	559
407		C26H27F3N4O2	484,21	485
408		C24H31FN4O	410,25	411
409		C24H31FN4O	410,25	411
410		C24H31FN4O	410,25	411
411		C25H34N4O	406,27	407
412		C25H34N4O	406,27	407
413		C24H32N4O2	408,25	409
414		C22H26N6O	390,22	391

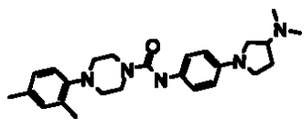
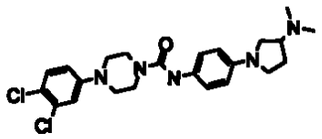
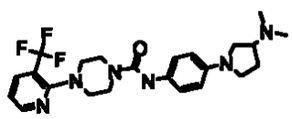
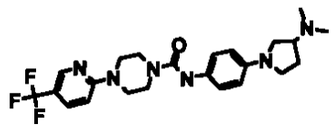
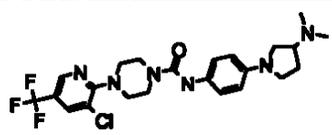
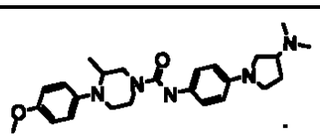
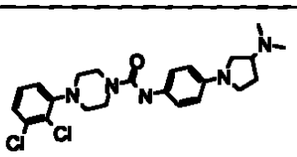
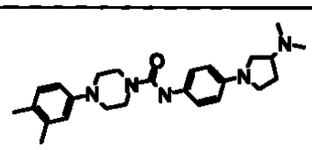
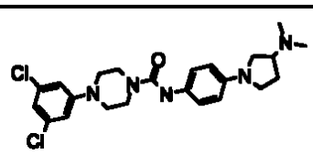
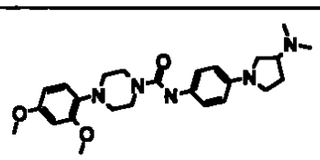
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
415		C26H27BrN4O	490,14	491
416		C21H24N6OS	408,17	409
417		C26H27N5O	425,22	426
418		C24H32N4O	392,26	393
419		C25H27ClN4O2	450,18	451
420		C24H30N4O3	422,23	423
421		C24H29ClN4O2	440,20	441
422		C26H31ClN4O2	466,21	467
423		C28H35ClN4O	478,25	479
424		C28H38N4O4	494,29	495
425		C24H31ClN4O2	442,21	443

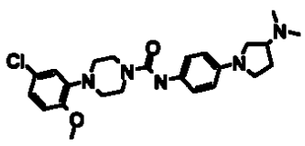
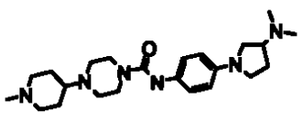
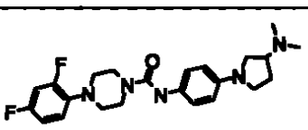
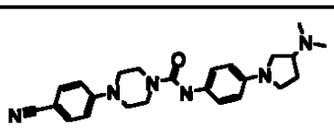
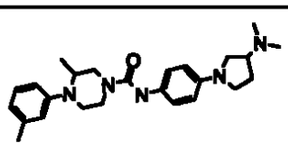
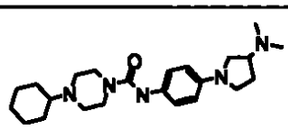
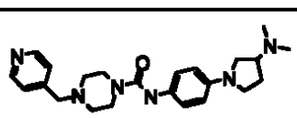
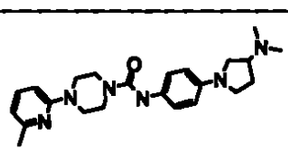
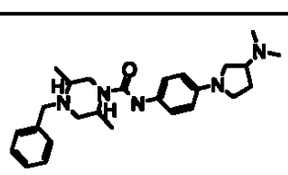
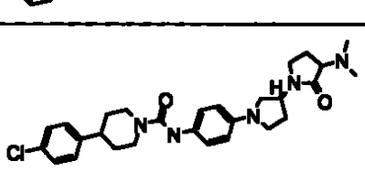
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
426		C25H33ClN4O2	456,23	457
427		C25H28N4O3	432,22	433
428		C25H29FN4O2	436,23	437
429		C24H30BrN5O2	499,16	500
430		C25H29ClN4O2	452,20	453
431		C25H32N4O3	436,25	437
432		C24H32BrN5O2	501,17	502
433		C22H30N6O	394,25	395
434		C24H30F3N5O	461,24	462
435		C21H29N7O	395,24	396

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
436		C23H31N5O	393,25	394
437		C22H30N6O	394,25	395
438		C21H29N7O	395,24	396
439		C23H30ClN5O	427,21	428
440		C23H30ClN5O	427,21	428
441		C23H30ClN5O	427,21	428
442		C23H30FN5O	411,24	412
443		C23H30FN5O	411,24	412
444		C24H33N5O	407,27	408
445		C24H33N5O	407,27	408
446		C24H33N5O	407,27	408

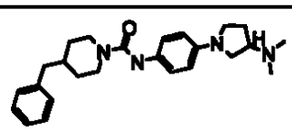
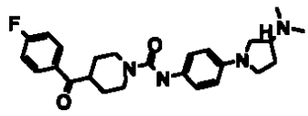
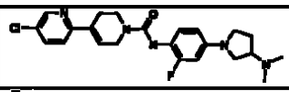
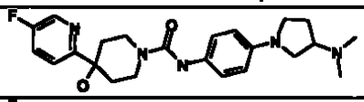
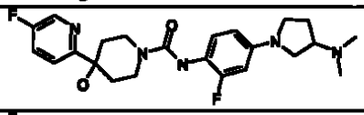
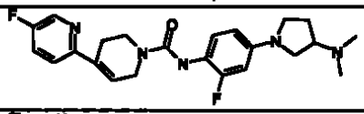
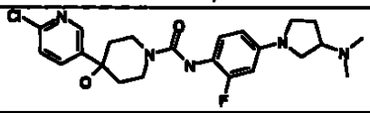
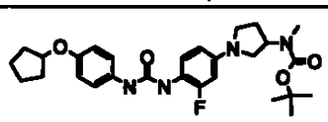
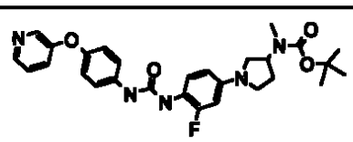
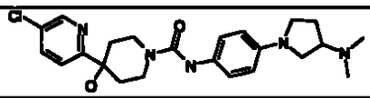
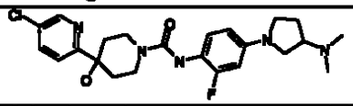
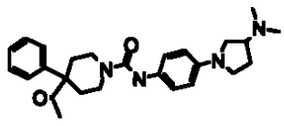
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
447		C24H33N5O	407,27	408
448		C24H30F3N5O	461,24	462
449		C24H30F3N5O	461,24	462
450		C24H30N6O	418,25	419
451		C24H33N5O2	423,26	424
452		C24H33N5O2	423,26	424
453		C24H33N5O2	423,26	424
454		C25H33N5O2	435,26	436
455		C24H29ClF3N5O	495,20	496
456		C24H32ClN5O	441,23	442

589
610

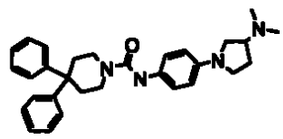
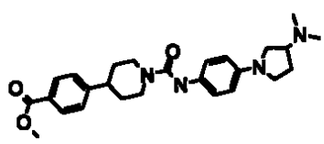
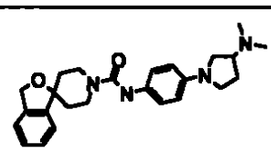
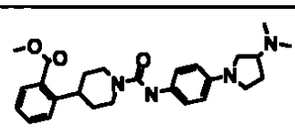
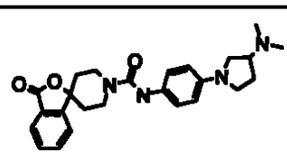
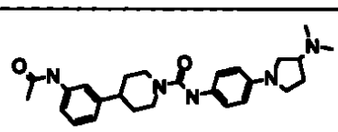
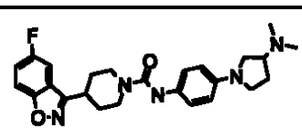
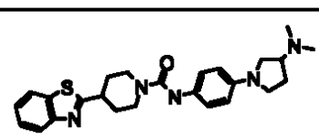
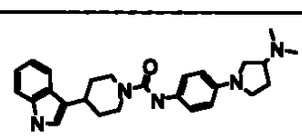
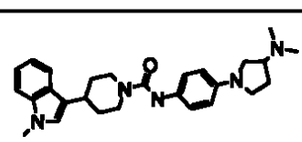
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
457		C25H35N5O	421,28	422
458		C23H29Cl2N5O	461,17	462
459		C23H29F3N6O	462,24	463
460		C23H29F3N6O	462,24	463
461		C23H28ClF3N6O	496,20	497
462		C25H35N5O2	437,28	438
463		C23H29Cl2N5O	461,17	462
464		C25H35N5O	421,28	422
465		C23H29Cl2N5O	461,17	462
466		C25H35N5O3	453,27	454

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
467		C24H32ClN5O2	457,22	458
468		C23H38N6O	414,31	415
469		C23H29F2N5O	429,23	430
470		C24H30N6O	418,25	419
471		C25H35N5O	421,28	422
472		C23H37N5O	399,30	400
473		C23H32N6O	408,26	409
474		C23H32N6O	408,26	409
475		C26H37N5O	435,30	436
476		C28H36ClN5O2	509,26	510

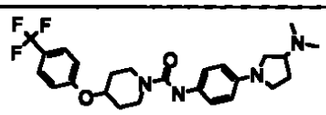
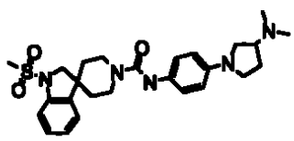
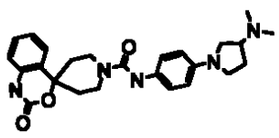
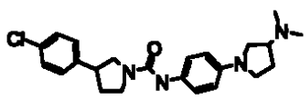
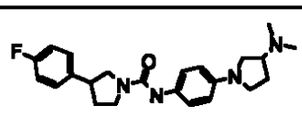
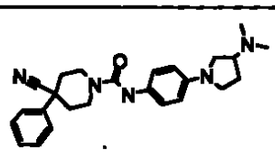
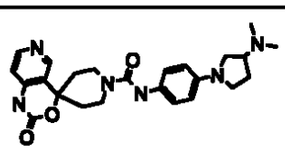
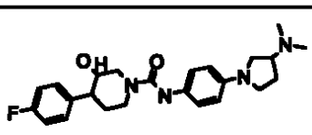
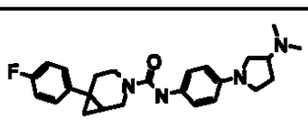
564
612

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
477		C25H34N4O	406,27	407
478		C25H31FN4O2	438,24	439
479		C23H27ClFN5O	443,96	444
480		C23H30FN5O2	427,53	428
481		C23H29F2N5O2	445,52	446
482		C23H27F2N5O	427,50	428
483		C23H29ClFN5O2	461,97	462
484		C28H37FN4O4	512,28	513
485		C28H32FN5O4	521,24	522
486		C23H30ClN5O2	443,98	444
487		C23H29ClFN5O2	461,97	462
488		C26H34N4O2	434,27	435

562
613

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
489		C30H36N4O	468,29	469
490		C26H34N4O3	450,26	451
491		C25H32N4O2	420,25	421
492		C26H34N4O3	450,26	451
493		C25H30N4O3	434,23	435
494		C26H35N5O2	449,28	450
495		C25H30FN5O2	451,24	452
496		C25H31N5OS	449,23	450
497		C26H33N5O	431,27	432
498		C27H35N5O	445,28	446

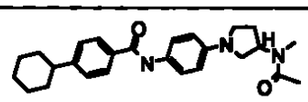
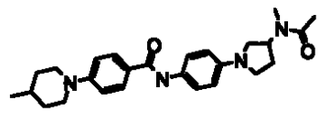
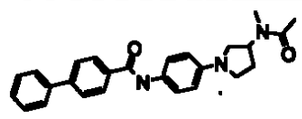
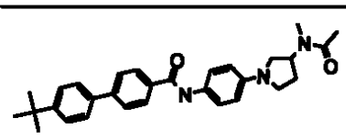
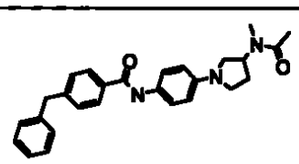
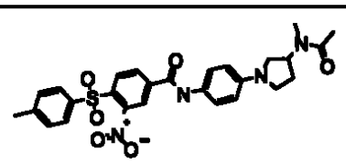
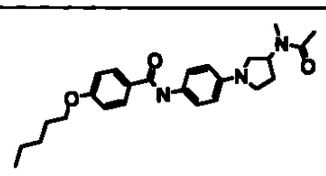
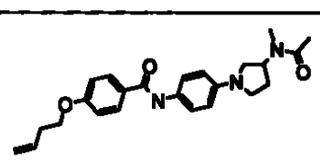
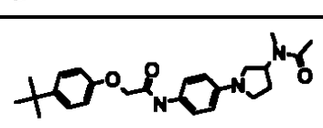
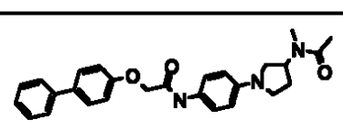
565
614

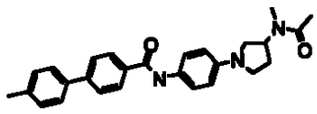
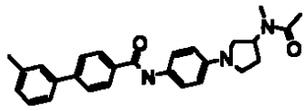
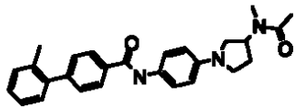
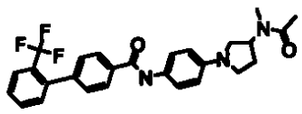
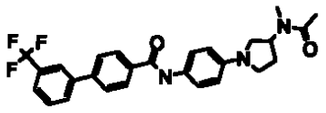
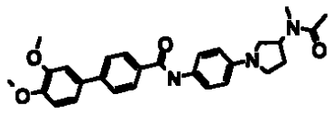
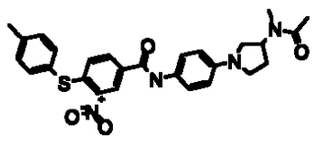
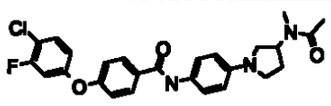
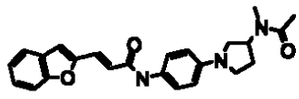
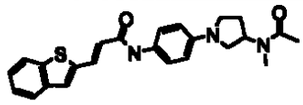
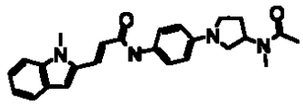
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
499		C25H31F3N4O2	476,24	477
500		C26H35N5O3S	497,25	498
501		C25H31N5O3	449,24	450
502		C23H29ClN4O	412,20	413
503		C23H29FN4O	396,23	397
504		C25H31N5O	417,25	418
505		C24H30N6O3	450,24	451
506		C24H31FN4O2	426,24	427
507		C25H31FN4O	422,25	423

5

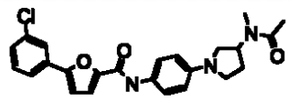
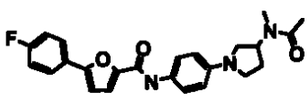
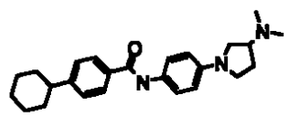
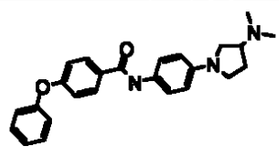
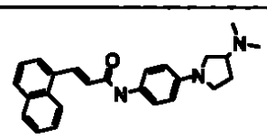
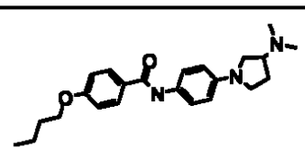
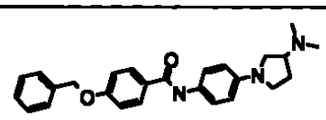
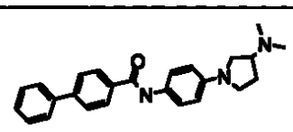
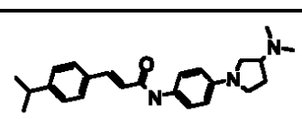
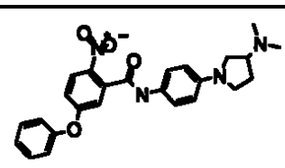
569
615

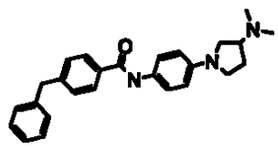
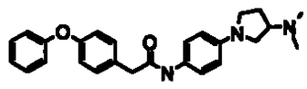
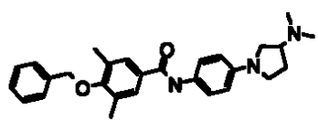
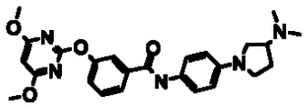
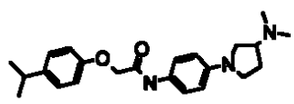
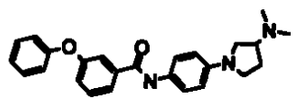
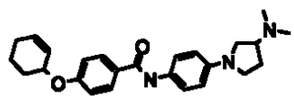
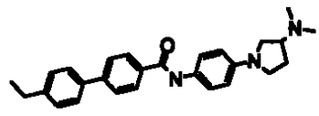
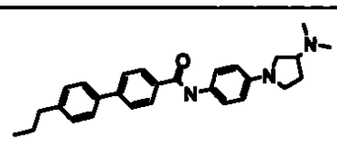
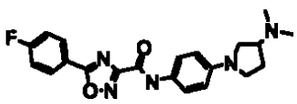
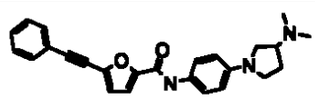
Tabla 7

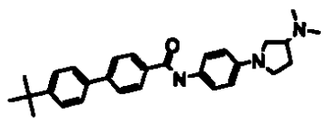
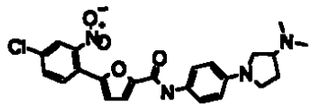
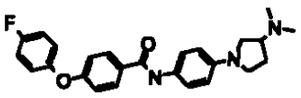
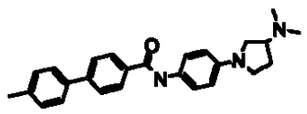
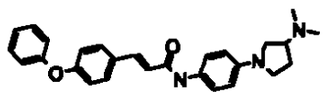
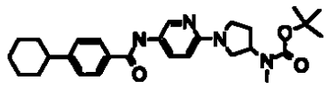
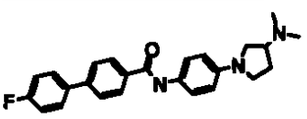
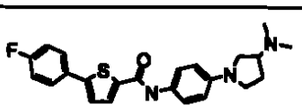
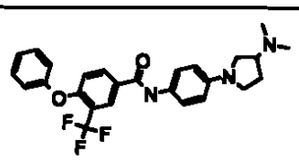
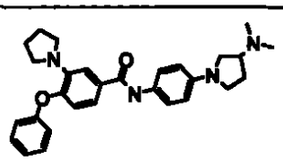
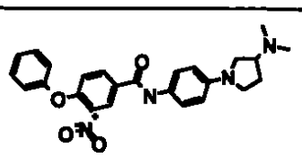
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
508		C26H33N3O2	419,26	420
509		C26H34N4O2	434,27	435
510		C26H27N3O2	413,21	414
511		C30H35N3O2	469,27	470
512		C27H29N3O2	427,23	428
513		C27H28N4O6S	536,17	537
514		C25H33N3O3	423,25	424
515		C24H29N3O3	407,22	408
516		C25H33N3O3	423,25	424
517		C27H29N3O3	443,22	444

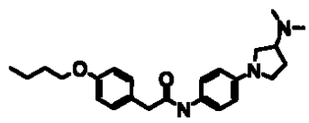
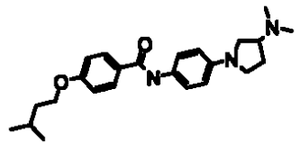
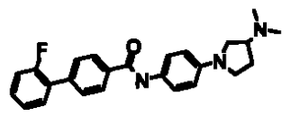
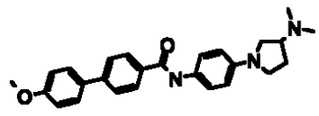
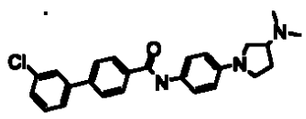
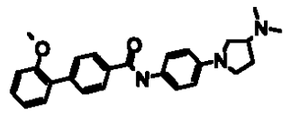
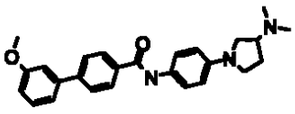
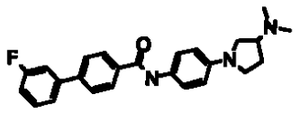
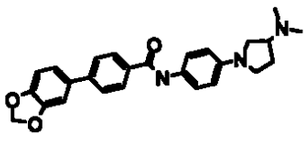
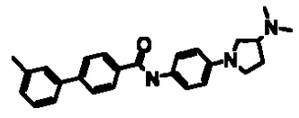
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
518		C27H29N3O2	427,23	428
519		C27H29N3O2	427,23	428
520		C27H29N3O2	427,23	428
521		C27H26F3N3O2	481,20	482
522		C27H26F3N3O2	481,20	482
523		C28H31N3O4	473,23	474
524		C27H28N4O4S	504,18	505
525		C26H25ClFN3O3	481,16	482
526		C24H25N3O3	403,19	404
527		C24H25N3O2S	419,17	420
528		C25H28N4O2	416,22	417

566
617

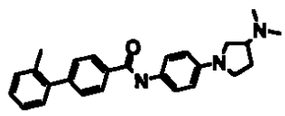
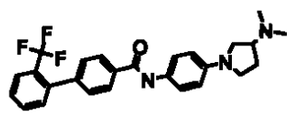
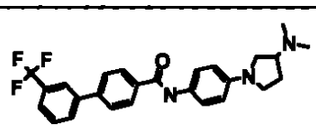
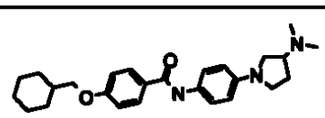
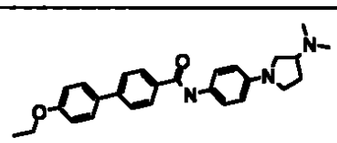
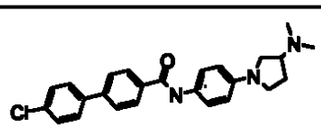
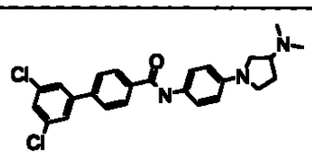
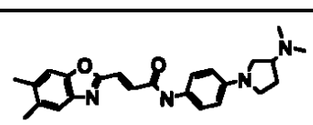
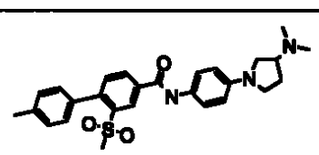
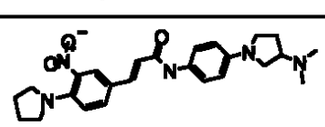
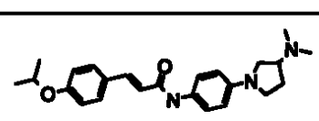
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
529		C24H24ClN3O3	437,15	438
530		C24H24FN3O3	421,18	422
531		C25H33N3O	391,26	392
532		C25H27N3O2	401,21	402
533		C25H27N3O	385,21	386
534		C23H31N3O2	381,24	382
535		C26H29N3O2	415,23	416
536		C25H27N3O	385,21	386
537		C24H31N3O	377,25	378
538		C25H26N4O4	446,20	447

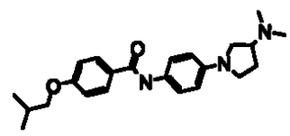
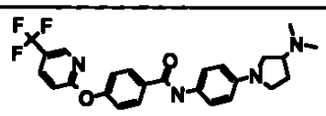
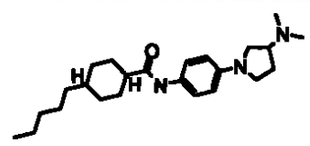
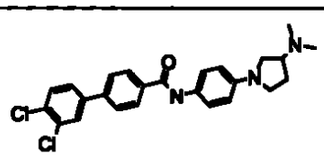
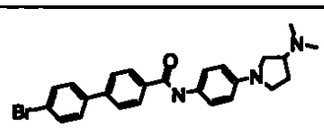
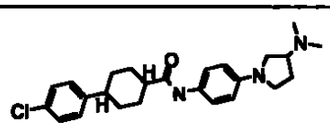
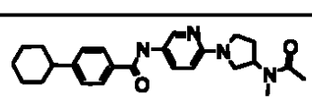
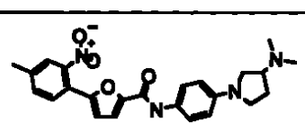
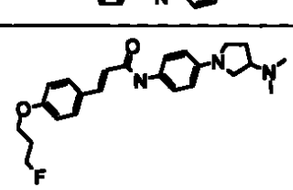
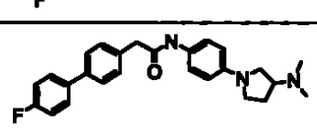
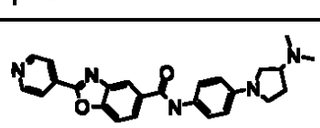
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
539		C26H29N3O	399,23	400
540		C26H29N3O2	415,23	416
541		C28H33N3O2	443,26	444
542		C25H29N5O4	463,22	464
543		C23H31N3O2	381,24	382
544		C25H27N3O2	401,21	402
545		C25H31N3O2	405,24	406
546		C27H31N3O	413,25	414
547		C28H33N3O	427,26	428
548		C21H22FN5O2	395,18	396
549		C25H25N3O2	399,20	400

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
550		C29H35N3O	441,28	442
551		C23H23ClN4O4	454,14	455
552		C25H26FN3O2	419,20	420
553		C26H29N3O	399,23	400
554		C27H29N3O2	427,23	428
555		C28H38N4O3	478,29	479
556		C25H26FN3O	403,21	404
557		C23H24FN3OS	409,16	410
558		C26H26F3N3O2	469,20	470
559		C29H34N4O2	470,27	471
560		C25H26N4O4	446,20	447

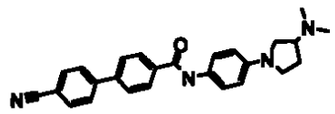
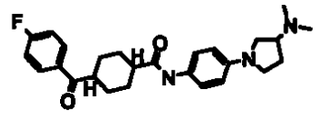
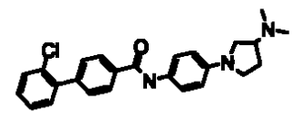
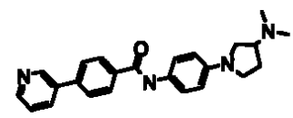
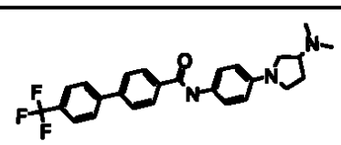
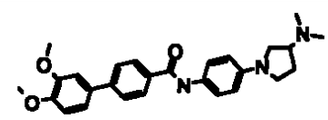
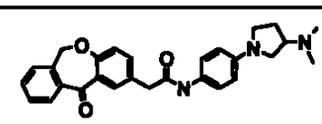
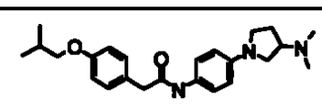
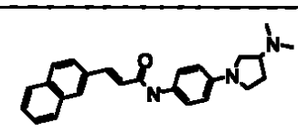
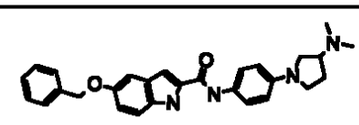
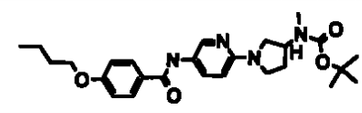
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
561		C24H33N3O2	395,26	396
562		C24H33N3O2	395,26	396
563		C25H26FN3O	403,21	404
564		C26H29N3O2	415,23	416
565		C25H26ClN3O	419,18	420
566		C26H29N3O2	415,23	416
567		C26H29N3O2	415,23	416
568		C25H26FN3O	403,21	404
569		C26H27N3O3	429,20	430
570		C26H29N3O	399,23	400

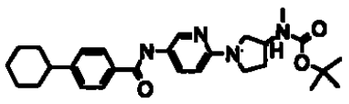
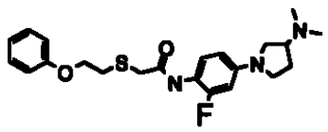
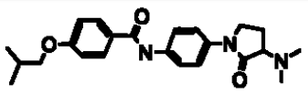
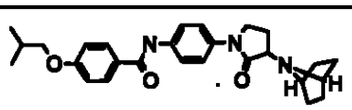
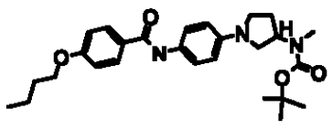
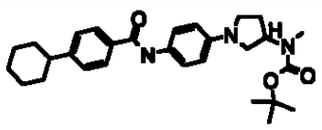
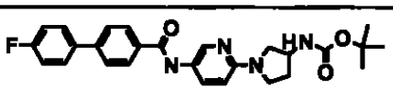
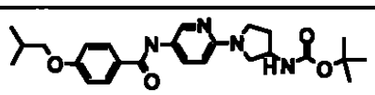
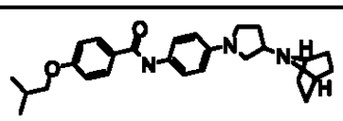
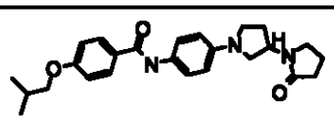
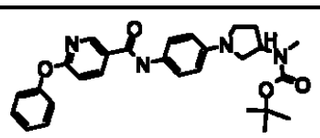
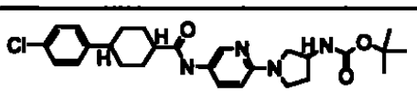
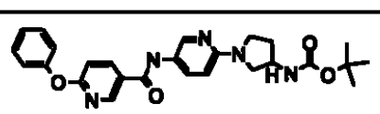
590
621

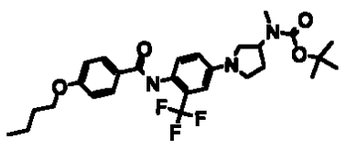
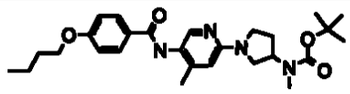
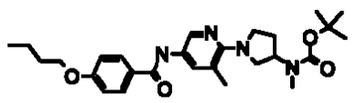
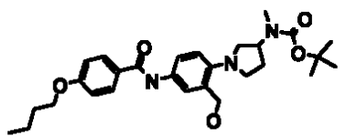
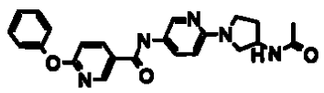
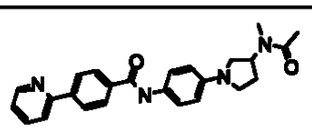
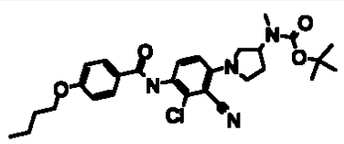
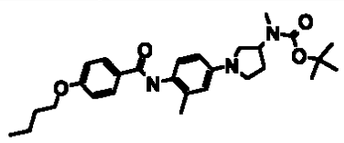
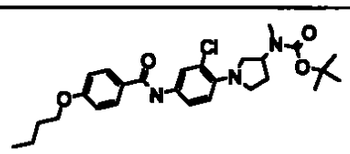
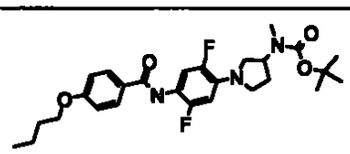
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
571		C26H29N3O	399,23	400
572		C26H26F3N3O	453,20	454
573		C26H26F3N3O	453,20	454
574		C26H35N3O2	421,27	422
575		C27H31N3O2	429,24	430
576		C25H26ClN3O	419,18	420
577		C25H25Cl2N3O	453,14	454
578		C24H28N4O2	404,22	405
579		C27H31N3O3S	477,21	478
580		C25H31N5O3	449,24	450
581		C24H31N3O2	393,24	394

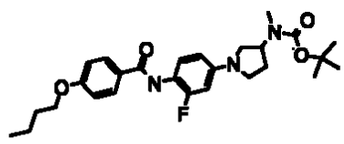
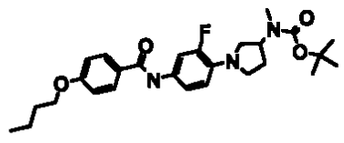
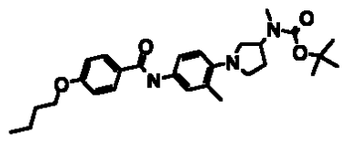
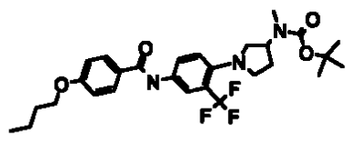
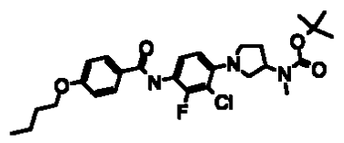
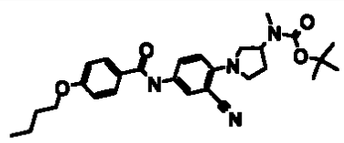
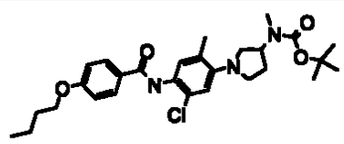
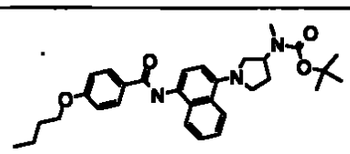
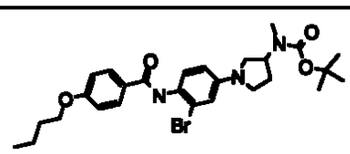
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
582		C23H31N3O2	381,24	382
583		C25H25F3N4O2	470,19	471
584		C24H39N3O	385,31	386
585		C25H25Cl2N3O	453,14	454
586		C25H26BrN3O	463,13	464
587		C25H32ClN3O	425,22	426
588		C25H32N4O2	420,25	421
589		C24H26N4O4	434,20	435
590		C24H30FN3O2	411,23	412
591		C26H28FN3O	417,22	418
592		C25H25N5O2	427,20	428

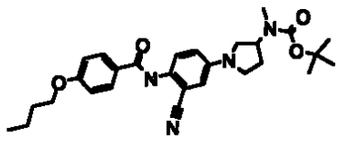
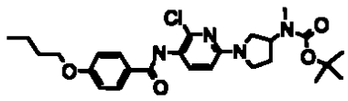
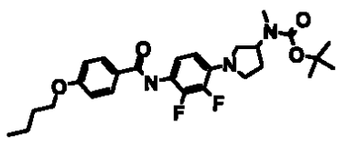
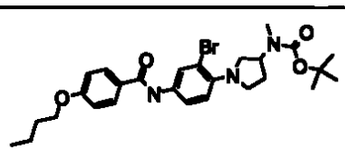
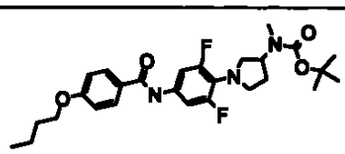
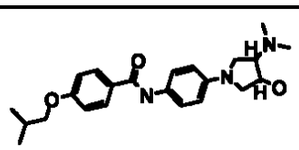
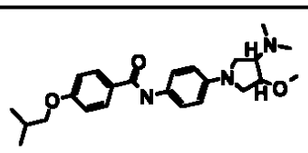
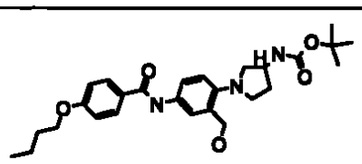
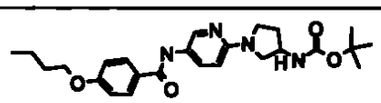
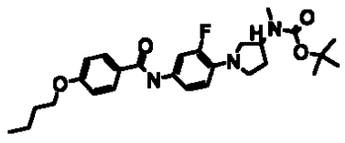
SPC 623

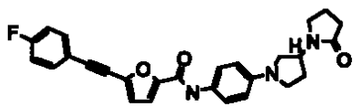
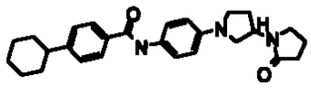
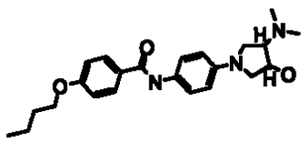
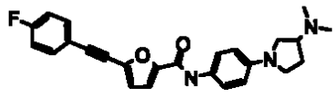
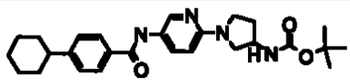
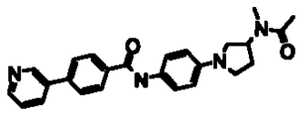
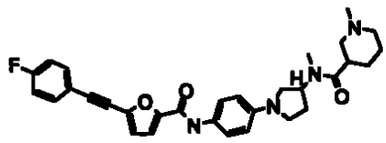
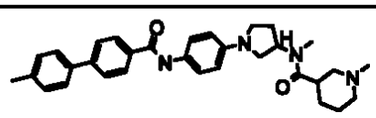
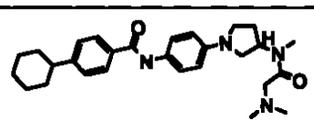
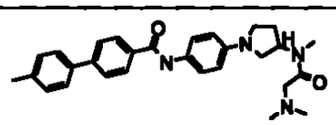
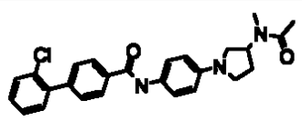
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
593		C26H26N4O	410,21	411
594		C26H32FN3O2	437,25	438
595		C25H26ClN3O	419,18	420
596		C24H26N4O	386,21	387
597		C26H26F3N3O	453,20	454
598		C27H31N3O3	445,24	446
599		C28H29N3O3	455,22	456
600		C24H33N3O2	395,26	396
601		C25H27N3O	385,21	386
602		C28H30N4O2	454,24	455
603		C26H36N4O4	468,27	469

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
604		C28H38N4O3	478,29	479
605		C22H28FN3O2S	417,55	418
606		C23H29N3O3	395,22	396
607		C27H33N3O3	447,25	448
608		C27H37N3O4	467,28	468
609		C29H39N3O3	477,30	478
610		C27H29FN4O3	476,22	477
611		C25H34N4O4	454,26	455
612		C27H35N3O2	433,27	434
613		C25H31N3O3	421,24	422
614		C28H32N4O4	488,24	489
615		C27H35ClN4O3	498,24	499
616		C26H29N5O4	475,22	476

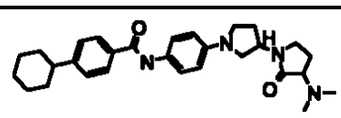
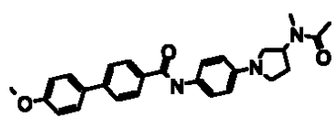
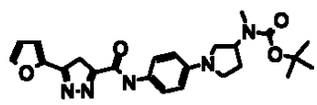
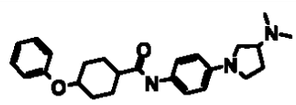
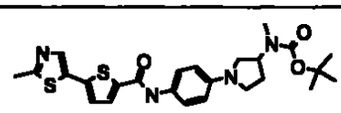
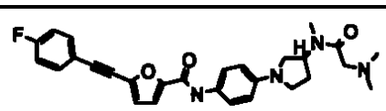
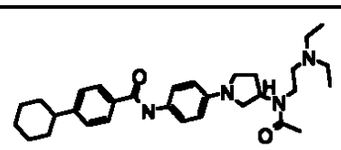
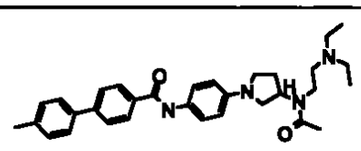
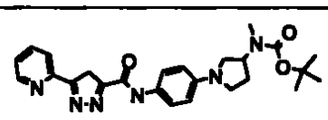
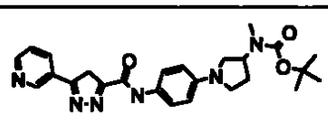
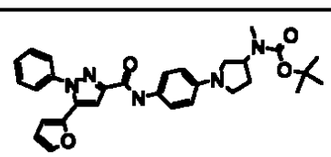
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
617		C28H36F3N3O4	535,27	536
618		C27H38N4O4	482,29	483
619		C27H38N4O4	482,29	483
620		C28H39N3O5	497,29	498
621		C23H23N5O3	417,18	418
622		C25H26N4O2	414,21	415
623		C28H35ClN4O4	526,23	527
624		C28H39N3O4	481,29	482
625		C27H36ClN3O4	501,24	502
626		C27H35F2N3O4	503,26	504

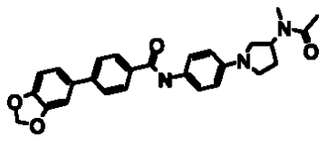
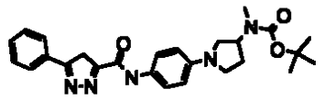
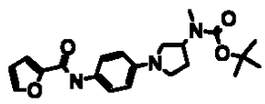
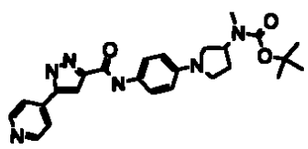
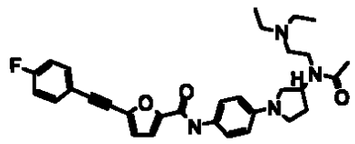
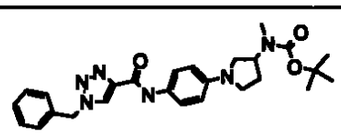
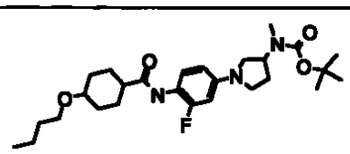
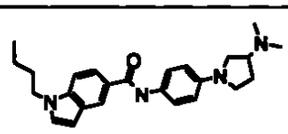
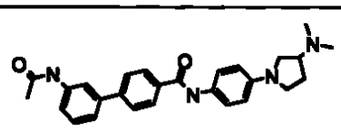
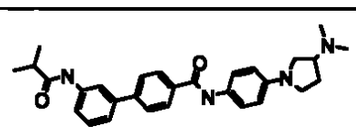
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
627		C27H36FN3O4	485,27	486
628		C27H36FN3O4	485,27	486
629		C28H39N3O4	481,29	482
630		C28H36F3N3O4	535,27	536
631		C27H35ClFN3O4	519,23	520
632		C28H36N4O4	492,27	493
633		C28H38ClN3O4	515,26	516
634		C31H39N3O4	517,29	518
635		C27H36BrN3O4	545,19	546

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
636		C28H36N4O4	492,27	493
637		C26H35ClN4O4	502,23	503
638		C27H35F2N3O4	503,26	504
639		C27H36BrN3O4	545,19	546
640		C27H35F2N3O4	503,26	504
641		C23H31N3O3	397,24	398
642		C24H33N3O3	411,25	412
643		C27H37N3O5	483,27	484
644		C25H34N4O4	454,26	455
645		C27H36FN3O4	485,27	486

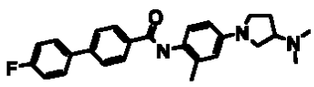
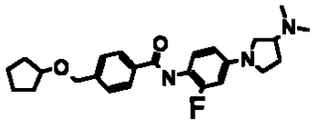
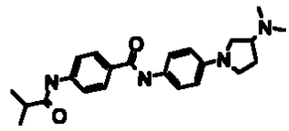
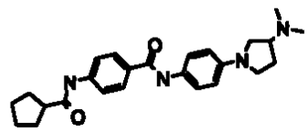
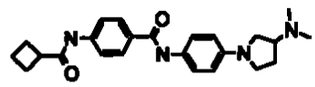
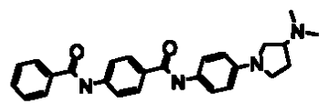
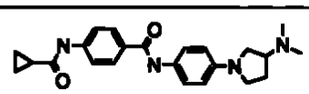
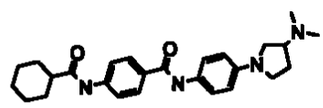
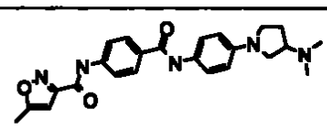
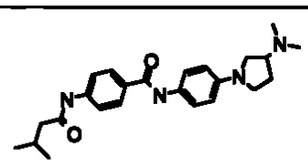
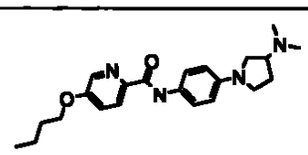
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
646		C27H24FN3O3	457,18	458
647		C27H33N3O2	431,26	432
648		C23H31N3O3	397,24	398
649		C25H24FN3O2	417,18	418
650		C27H36N4O3	464,28	465
651		C25H26N4O2	414,21	415
652		C31H33FN4O3	528,25	529
653		C32H38N4O2	510,30	511
654		C28H38N4O2	462,30	463
655		C29H34N4O2	470,27	471
656		C26H26ClN3O2	447,17	448

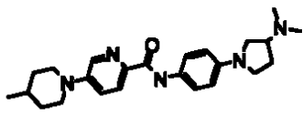
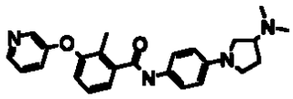
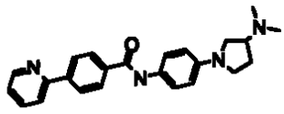
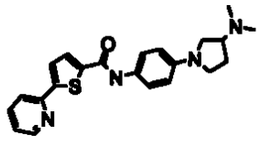
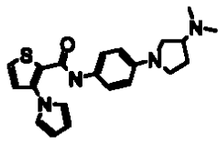
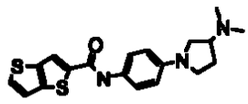
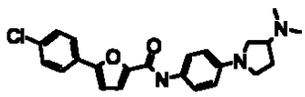
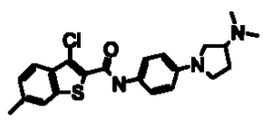
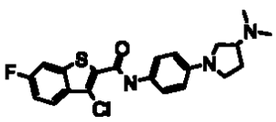
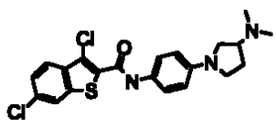
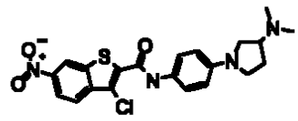
SPA 629

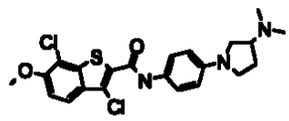
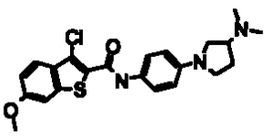
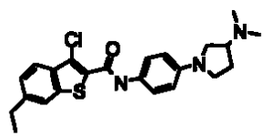
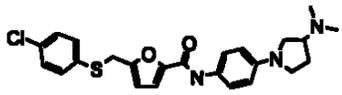
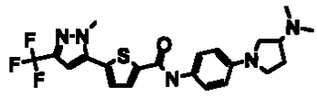
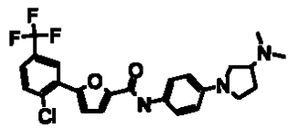
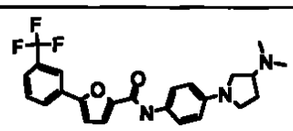
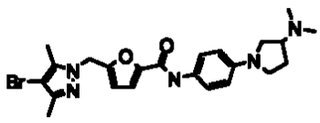
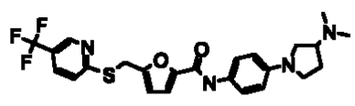
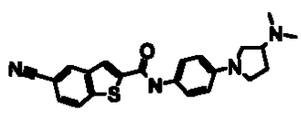
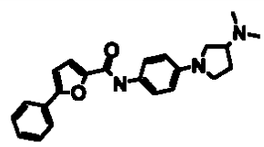
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
657		C29H38N4O2	474,30	475
658		C27H29N3O3	443,22	444
659		C24H29N5O4	451,22	452
660		C25H33N3O2	407,26	408
661		C25H30N4O3S2	498,18	499
662		C28H29FN4O3	488,22	489
663		C31H44N4O2	504,35	505
664		C32H40N4O2	512,32	513
665		C25H30N6O3	462,24	463
666		C25H30N6O3	462,24	463
667		C30H33N5O4	527,25	528

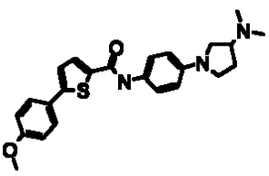
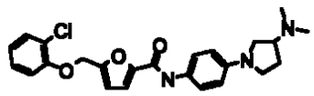
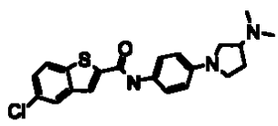
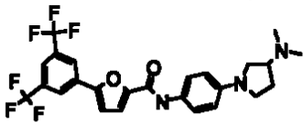
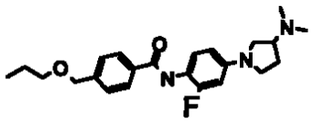
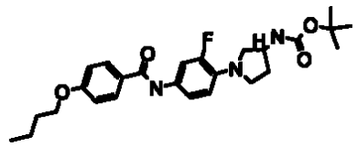
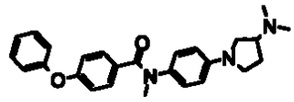
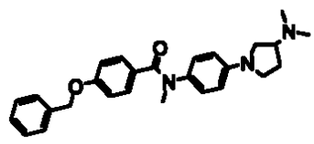
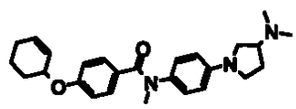
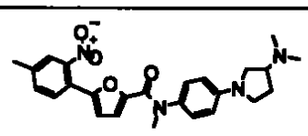
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
668		C27H27N3O4	457,20	458
669		C26H31N5O3	461,24	462
670		C21H27N3O4	385,20	386
671		C25H30N6O3	462,24	463
672		C31H35FN4O3	530,27	531
673		C26H32N6O3	476,25	477
674		C27H42FN3O4	491,32	492
675		C25H32N4O	404,26	405
676		C27H30N4O2	442,24	443
677		C29H34N4O2	470,27	471

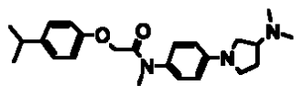
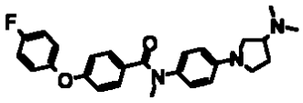
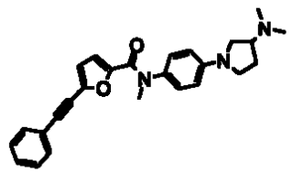
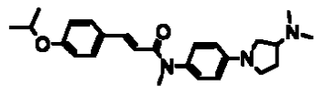
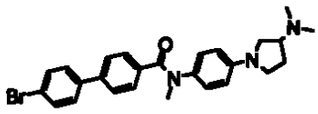
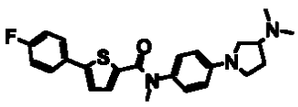
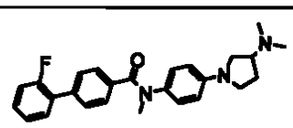
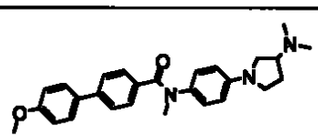
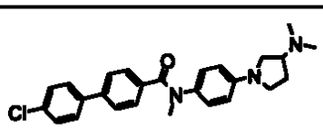
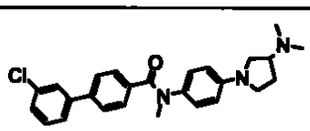
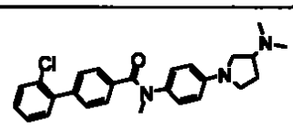
5864
631

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
678		C26H28FN3O	417,22	418
679		C25H32FN3O2	425,55	426
680		C23H30N4O2	394,24	395
681		C25H32N4O2	420,25	421
682		C24H30N4O2	406,24	407
683		C26H28N4O2	428,22	429
684		C23H28N4O2	392,22	393
685		C26H34N4O2	434,27	435
686		C24H27N5O3	433,21	434
687		C24H32N4O2	408,25	409
688		C22H30N4O2	382,24	383

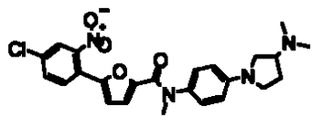
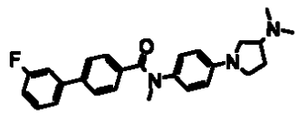
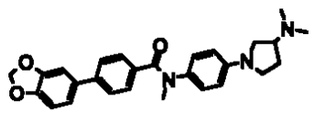
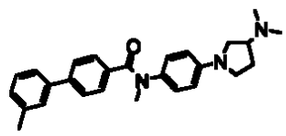
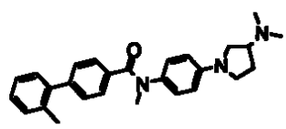
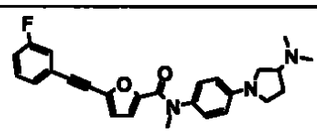
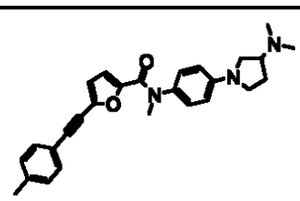
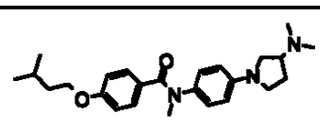
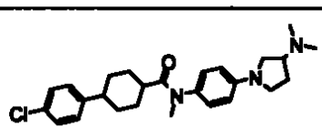
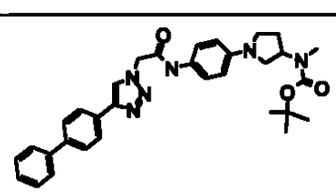
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
689		C24H33N5O	407,27	408
690		C25H28N4O2	416,22	417
691		C24H26N4O	386,21	387
692		C22H24N4OS	392,17	393
693		C21H24N4OS	380,17	381
694		C19H21N3OS2	371,11	372
695		C23H24ClN3O2	409,16	410
696		C22H24ClN3OS	413,13	414
697		C21H21ClFN3OS	417,11	418
698		C21H21Cl2N3OS	433,08	434
699		C21H21ClN4O3S	444,10	445

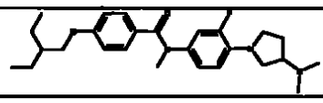
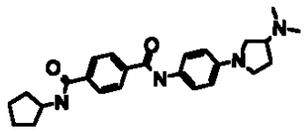
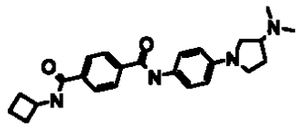
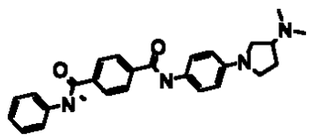
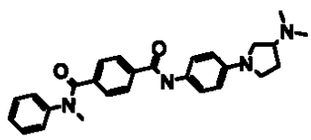
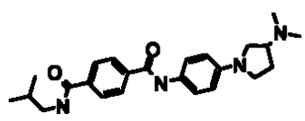
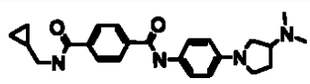
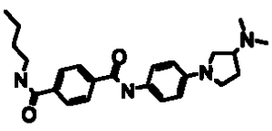
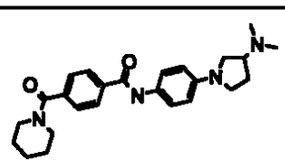
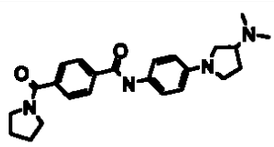
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
700		C22H23Cl2N3O2S	463,09	464
701		C22H24ClN3O2S	429,13	430
702		C23H26ClN3OS	427,15	428
703		C24H26ClN3O2S	455,14	456
704		C22H24F3N5OS	463,17	464
705		C24H23ClF3N3O2	477,14	478
706		C24H24F3N3O2	443,18	444
707		C23H28BrN5O2	485,14	486
708		C24H25F3N4O2S	490,17	491
709		C22H22N4OS	390,15	391
710		C23H25N3O2	375,20	376

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
711		C24H27N3O2S	421,18	422
712		C24H26ClN3O3	439,17	440
713		C21H22ClN3OS	399,12	400
714		C25H23F6N3O2	511,17	512
715		C23H30FN3O2	399,51	400
716		C26H34FN3O4	471,25	472
717		C26H29N3O2	415,23	416
718		C27H31N3O2	429,24	430
719		C26H33N3O2	419,26	420
720		C25H28N4O4	448,21	449

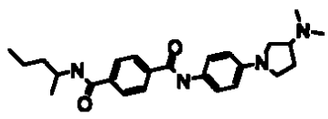
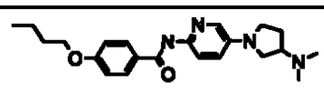
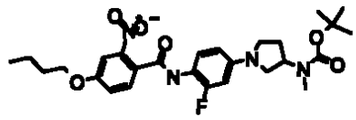
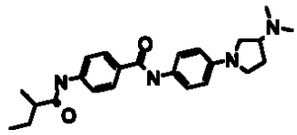
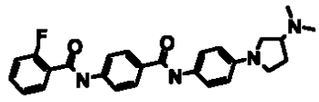
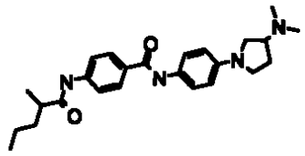
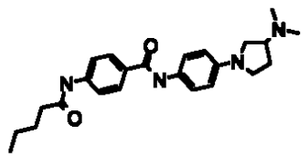
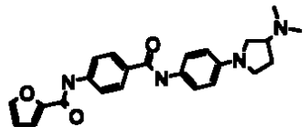
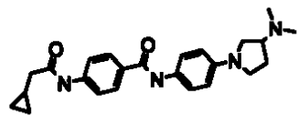
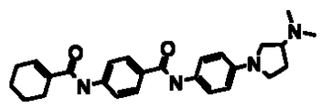
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
721		C24H33N3O2	395,26	396
722		C26H28FN3O2	433,22	434
723		C26H27N3O2	413,21	414
724		C25H33N3O2	407,26	408
725		C26H28BrN3O	477,14	478
726		C24H26FN3OS	423,18	424
727		C26H28FN3O	417,22	418
728		C27H31N3O2	429,24	430
729		C26H28ClN3O	433,19	434
730		C26H28ClN3O	433,19	434
731		C26H28ClN3O	433,19	434

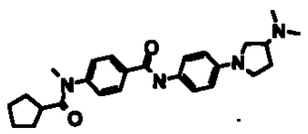
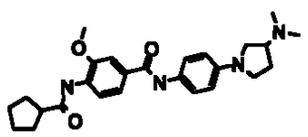
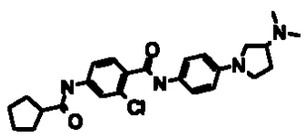
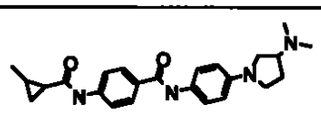
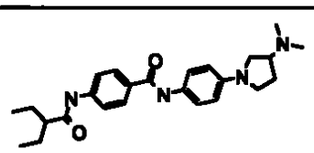
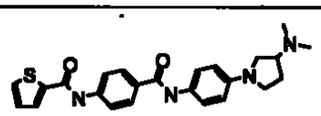
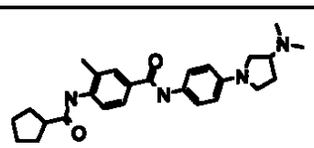
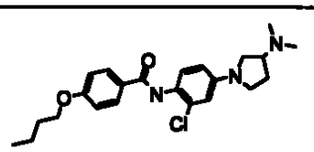
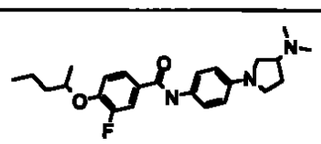
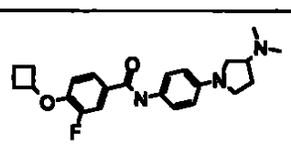
585
636

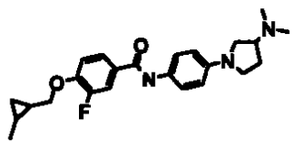
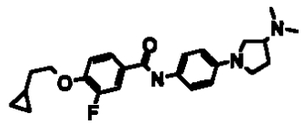
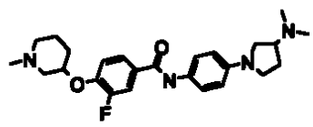
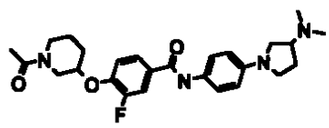
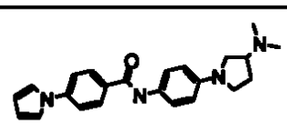
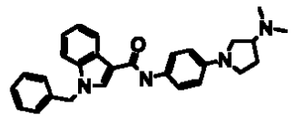
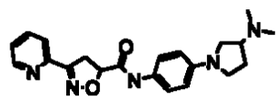
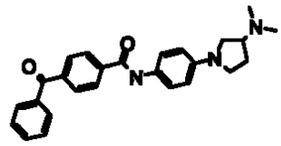
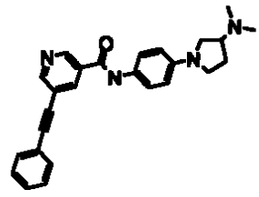
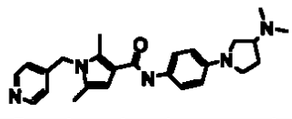
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
732		C24H25ClN4O4	468,16	469
733		C26H28FN3O	417,22	418
734		C27H29N3O3	443,22	444
735		C27H31N3O	413,25	414
736		C27H31N3O	413,25	414
737		C26H26FN3O2	431,20	432
738		C27H29N3O2	427,23	428
739		C25H35N3O2	409,27	410
740		C26H34ClN3O	439,24	440
741		C32H36N6O3	552,28	553

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
742		C26H36FN3O2	411,59	412
743		C25H32N4O2	420,25	421
744		C24H30N4O2	406,24	407
745		C26H28N4O2	428,22	429
746		C27H30N4O2	442,24	443
747		C24H32N4O2	408,25	409
748		C24H30N4O2	406,24	407
749		C24H32N4O2	408,25	409
750		C25H32N4O2	420,25	421
751		C24H30N4O2	406,24	407

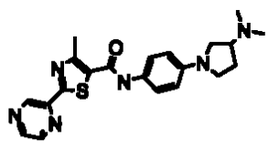
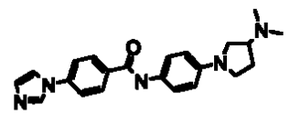
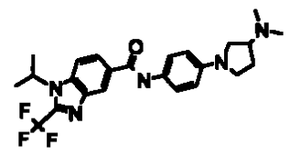
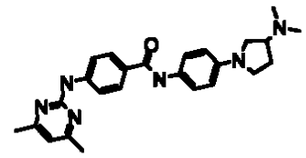
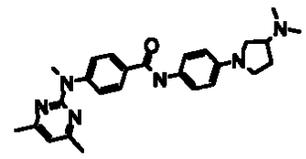
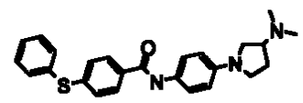
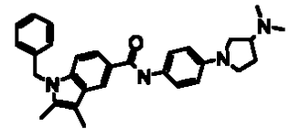
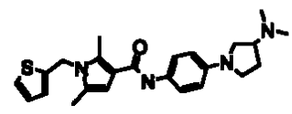
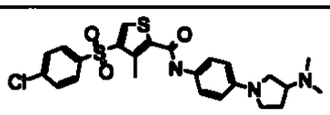
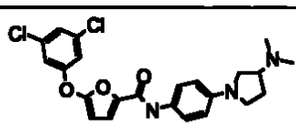
582
638

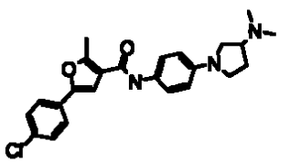
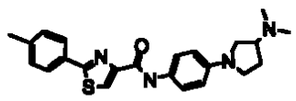
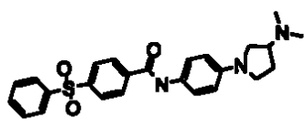
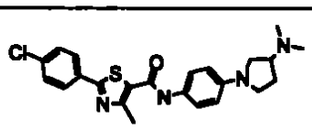
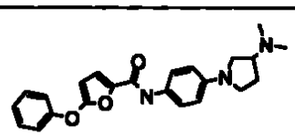
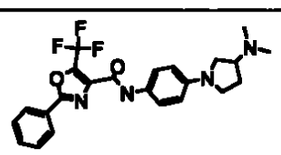
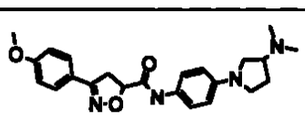
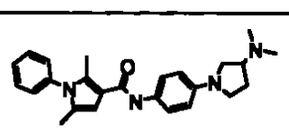
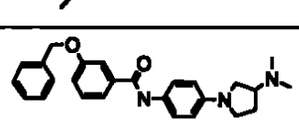
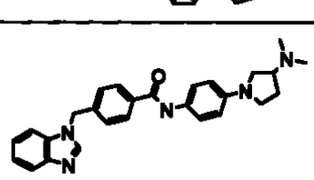
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
752		C25H34N4O2	422,27	423
753		C22H30N4O2	382,24	383
754		C27H35FN4O6	530,25	531
755		C24H32N4O2	408,25	409
756		C26H27FN4O2	446,21	447
757		C25H34N4O2	422,27	423
758		C24H32N4O2	408,25	409
759		C24H26N4O3	418,20	419
760		C24H30N4O2	406,24	407
761		C26H32N4O2	432,25	433

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
762		C26H34N4O2	434,27	435
763		C26H34N4O3	450,26	451
764		C25H31ClN4O2	454,21	455
765		C24H30N4O2	406,24	407
766		C25H34N4O2	422,27	423
767		C24H26N4O2S	434,18	435
768		C26H34N4O2	434,27	435
769		C23H30ClN3O2	415,20	416
770		C24H32FN3O2	413,25	414
771		C23H28FN3O2	397,22	398

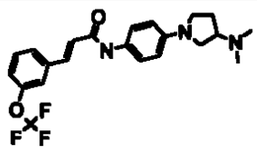
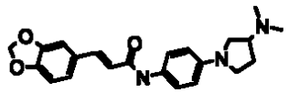
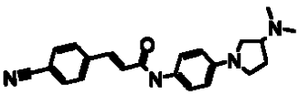
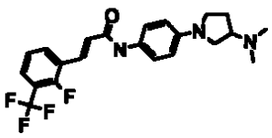
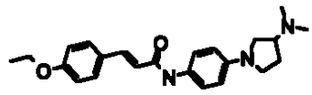
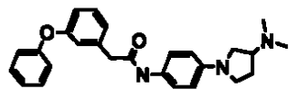
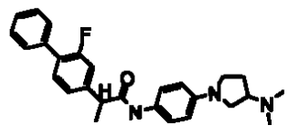
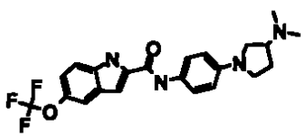
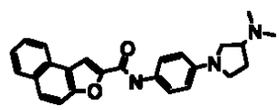
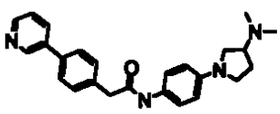
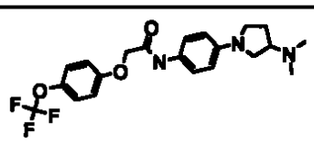
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
772		C24H30FN3O2	411,23	412
773		C24H30FN3O2	411,23	412
774		C25H33FN4O2	440,26	441
775		C26H33FN4O3	468,25	469
776		C23H26N4O	374,21	375
777		C28H30N4O	438,24	439
778		C21H25N5O2	379,20	380
779		C26H27N3O2	413,21	414
780		C26H26N4O	410,21	411
781		C25H31N5O	417,25	418

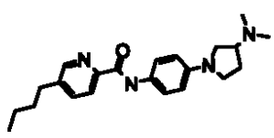
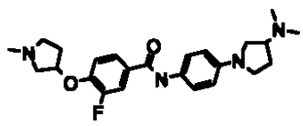
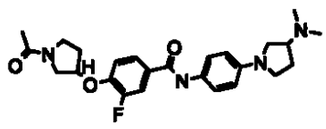
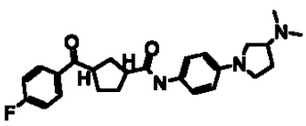
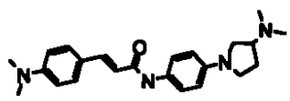
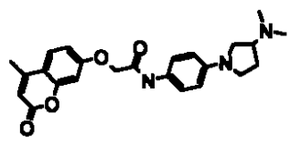
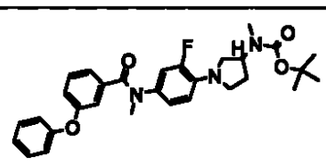
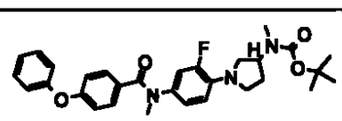
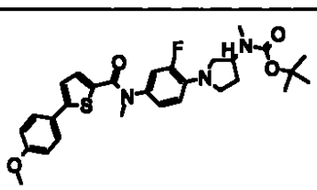
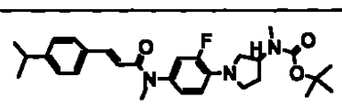
590
641

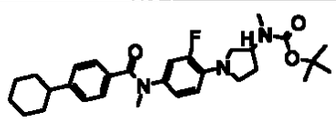
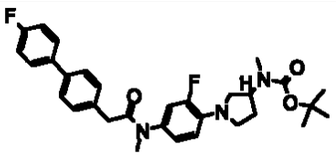
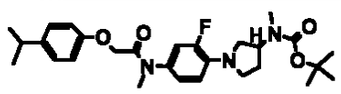
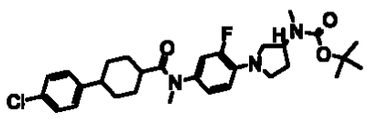
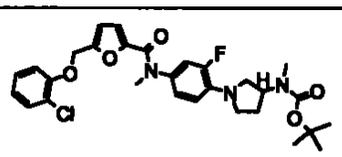
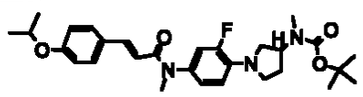
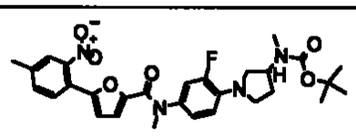
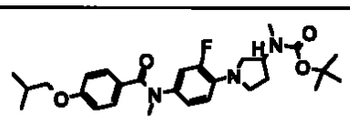
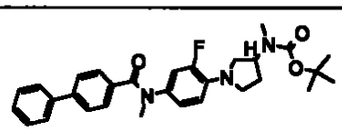
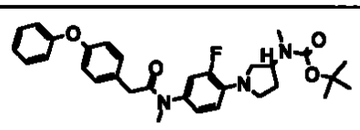
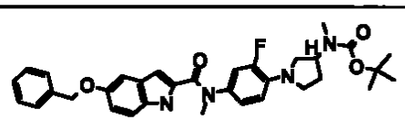
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
782		C21H24N6OS	408,17	409
783		C22H25N5O	375,21	376
784		C24H28F3N5O	459,23	460
785		C25H30N6O	430,25	431
786		C26H32N6O	444,26	445
787		C25H27N3OS	417,19	418
788		C30H34N4O	466,27	467
789		C24H30N4OS	422,21	423
790		C24H26ClN3O3S2	503,11	504
791		C23H23Cl2N3O3	459,11	460

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
792		C24H26ClN3O2	423,17	424
793		C23H26N4OS	406,18	407
794		C25H27N3O3S	449,18	450
795		C23H25ClN4OS	440,14	441
796		C23H25N3O3	391,19	392
797		C23H23F3N4O2	444,18	445
798		C23H28N4O3	408,22	409
799		C25H30N4O	402,24	403
800		C26H29N3O2	415,23	416
801		C27H29N5O	439,24	440

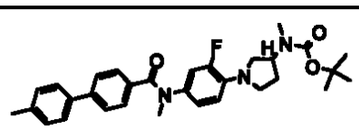
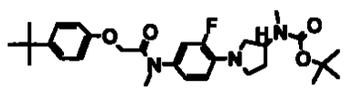
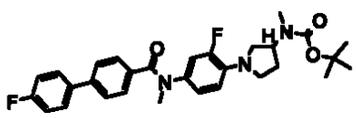
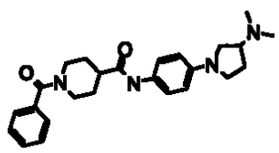
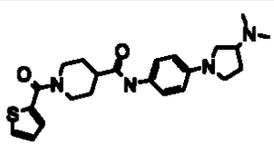
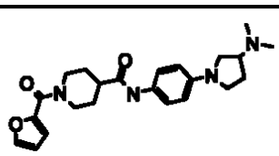
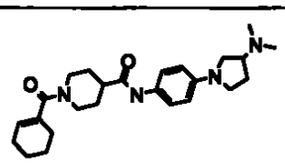
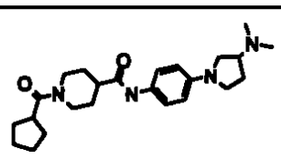
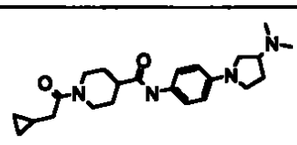
592
643

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
802		C22H24F3N3O2	419,18	420
803		C22H25N3O3	379,19	380
804		C22H24N4O	360,20	361
805		C22H23F4N3O	421,18	422
806		C23H29N3O2	379,23	380
807		C26H29N3O2	415,23	416
808		C27H30FN3O	431,24	432
809		C22H23F3N4O2	432,18	433
810		C25H25N3O2	399,20	400
811		C25H28N4O	400,23	401
812		C21H24F3N3O3	423,18	424

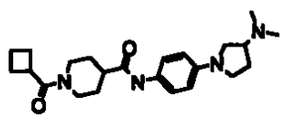
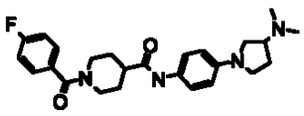
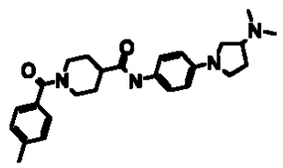
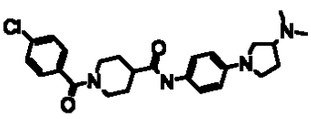
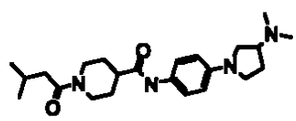
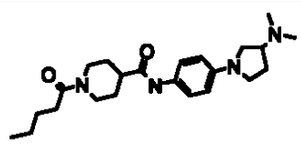
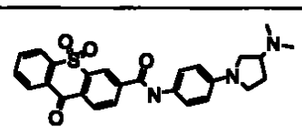
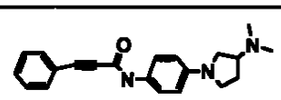
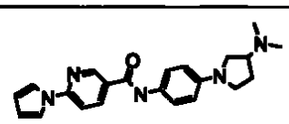
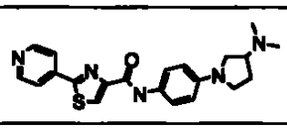
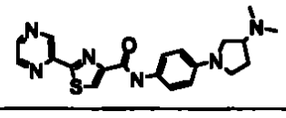
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
813		C22H30N4O	366,24	367
814		C24H31FN4O2	426,24	427
815		C25H31FN4O3	454,24	455
816		C25H30FN3O2	423,23	424
817		C23H30N4O	378,24	379
818		C24H27N3O4	421,20	422
819		C30H34FN3O4	519,25	520
820		C30H34FN3O4	519,25	520
821		C29H34FN3O4S	539,22	540
822		C29H38FN3O3	495,29	496

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
823		C30H40FN3O3	509,30	510
824		C31H35F2N3O3	535,27	536
825		C28H38FN3O4	499,29	500
826		C30H39ClFN3O3	543,27	544
827		C29H33ClFN3O5	557,21	558
828		C29H38FN3O4	511,29	512
829		C29H33FN4O6	552,24	553
830		C28H38FN3O4	499,29	500
831		C30H34FN3O3	503,26	504
832		C31H36FN3O4	533,27	534
833		C33H37FN4O4	572,28	573

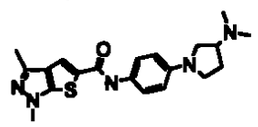
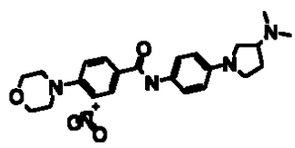
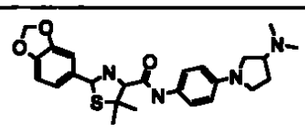
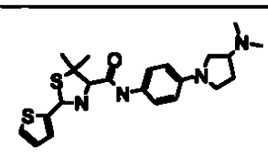
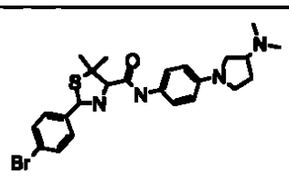
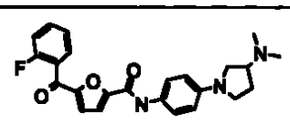
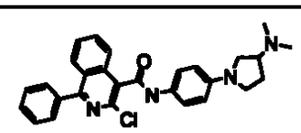
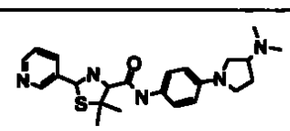
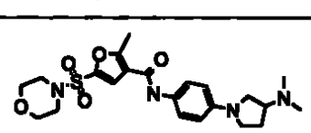
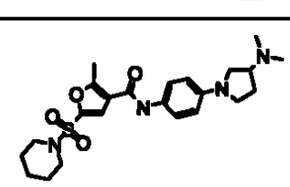
595
646

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
834		C31H36FN3O3	517,27	518
835		C29H40FN3O4	513,30	514
836		C30H33F2N3O3	521,25	522
837		C25H32N4O2	420,25	421
838		C23H30N4O2S	426,21	427
839		C23H30N4O3	410,23	411
840		C25H36N4O2	424,28	425
841		C24H36N4O2	412,28	413
842		C23H34N4O2	398,27	399

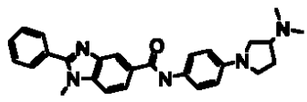
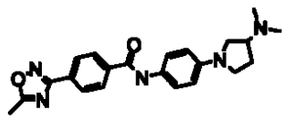
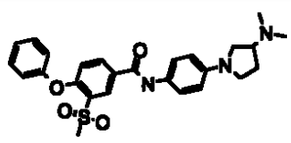
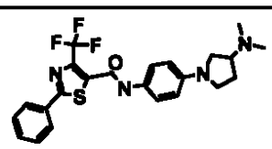
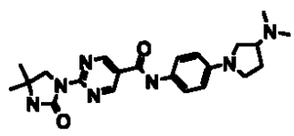
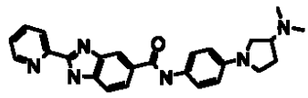
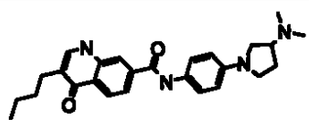
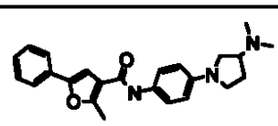
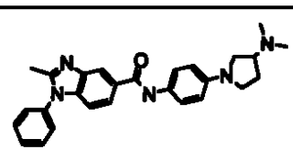
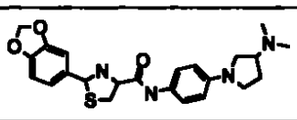
596
647

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
843		C23H34N4O2	398,27	399
844		C25H31FN4O2	438,24	439
845		C26H34N4O2	434,27	435
846		C25H31ClN4O2	454,21	455
847		C23H36N4O2	400,28	401
848		C23H36N4O2	400,28	401
849		C26H25N3O4S	475,16	476
850		C21H23N3O	333,18	334
851		C22H25N5O	375,21	376
852		C21H23N5OS	393,16	394
853		C20H22N6OS	394,16	395

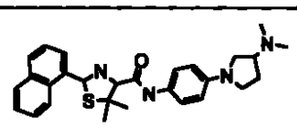
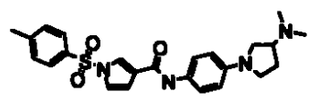
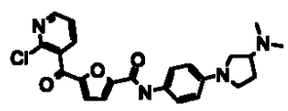
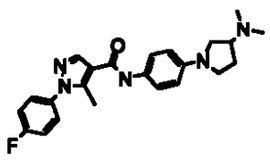
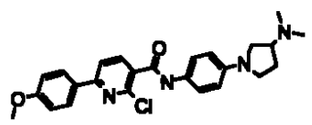
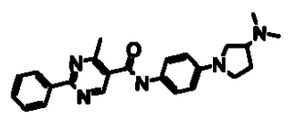
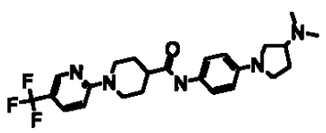
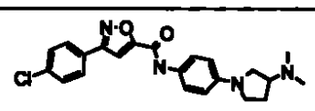
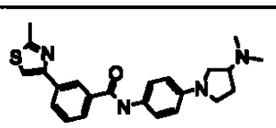
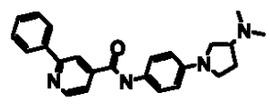
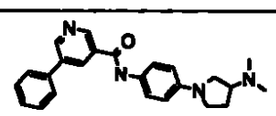
597
643

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
854		C20H25N5OS	383,18	384
855		C23H29N5O4	439,22	440
856		C25H32N4O3S	468,22	469
857		C22H30N4OS2	430,19	431
858		C24H31BrN4OS	502,14	503
859		C24H24FN3O3	421,18	422
860		C28H27ClN4O	470,19	471
861		C23H31N5OS	425,23	426
862		C22H30N4O5S	462,19	463
863		C23H32N4O4S	460,21	461

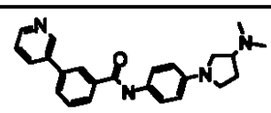
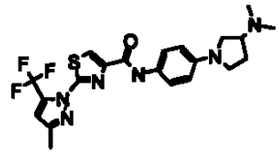
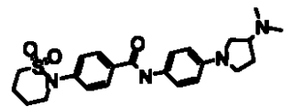
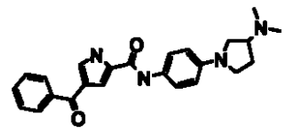
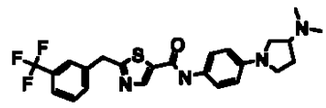
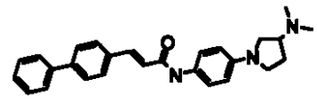
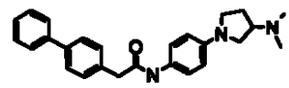
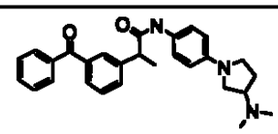
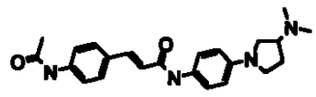
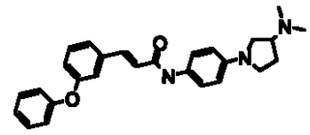
598
649

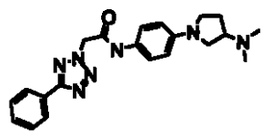
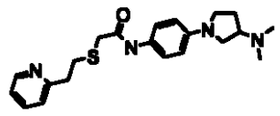
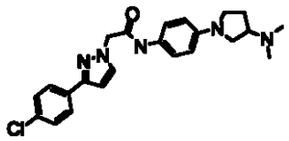
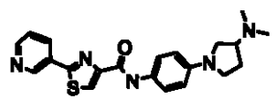
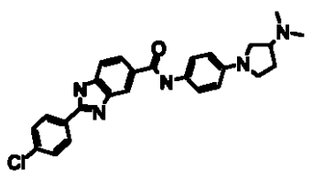
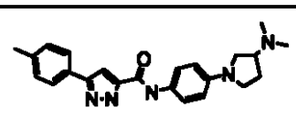
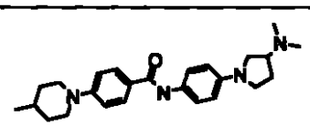
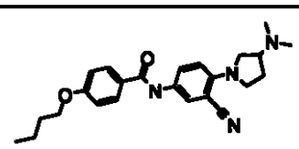
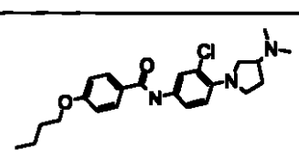
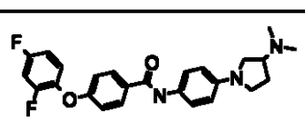
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
864		C27H29N5O	439,24	440
865		C22H25N5O2	391,20	392
866		C26H29N3O4S	479,19	480
867		C23H23F3N4OS	460,15	461
868		C22H29N7O2	423,24	424
869		C25H26N6O	426,22	427
870		C26H32N4O2	432,25	433
871		C24H27N3O2	389,21	390
872		C27H29N5O	439,24	440
873		C23H28N4O3S	440,19	441

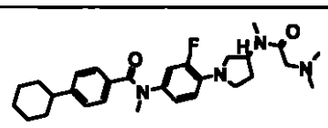
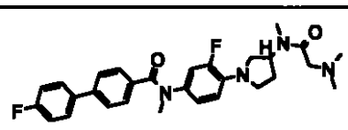
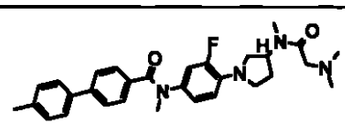
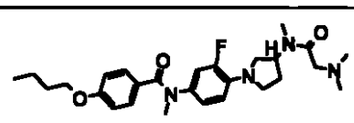
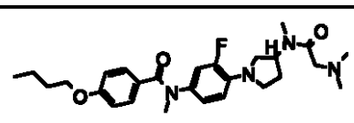
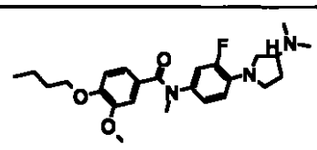
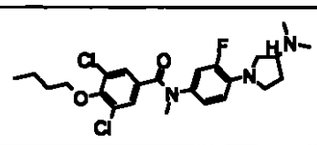
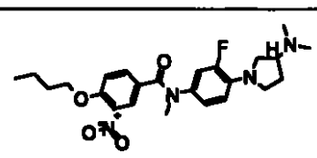
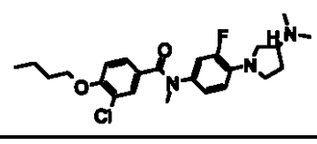
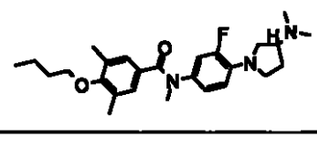
899
650

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
874		C28H34N4OS	474,24	475
875		C24H28N4O3S	452,19	453
876		C23H23ClN4O3	438,15	439
877		C23H26FN5O	407,21	408
878		C25H27ClN4O2	450,18	451
879		C24H27N5O	401,22	402
880		C24H30F3N5O	461,24	462
881		C22H23ClN4O2	410,15	411
882		C23H26N4OS	406,18	407
883		C24H26N4O	386,21	387
884		C24H26N4O	386,21	387

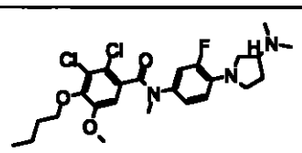
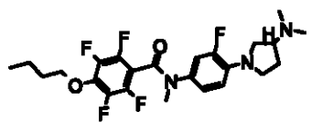
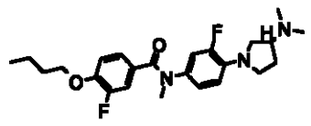
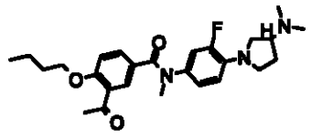
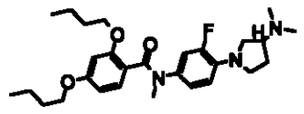
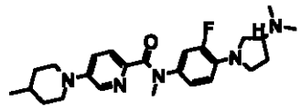
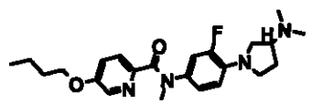
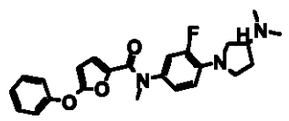
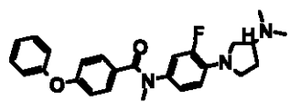
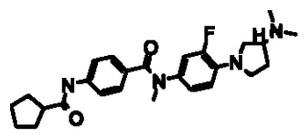
600
651

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
885		C24H26N4O	386,21	387
886		C21H23F3N6OS	464,16	465
887		C23H30N4O3S	442,20	443
888		C24H26N4O2	402,21	403
889		C24H25F3N4OS	474,17	475
890		C27H29N3O	411,23	412
891		C26H29N3O	399,23	400
892		C28H31N3O2	441,24	442
893		C23H28N4O2	392,22	393
894		C27H29N3O2	427,23	428

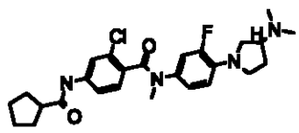
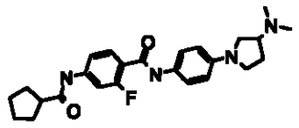
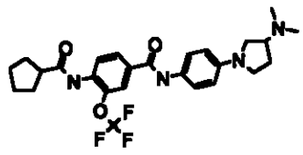
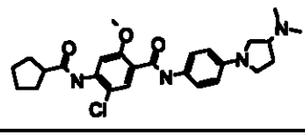
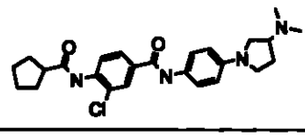
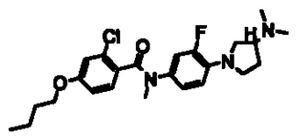
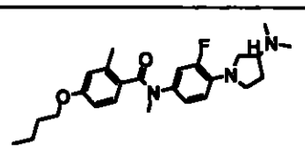
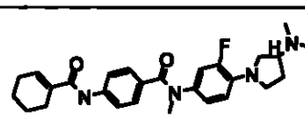
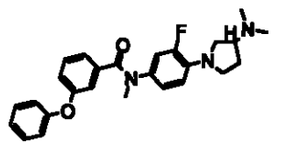
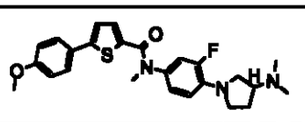
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
895		C21H25N7O	391,21	392
896		C21H28N4OS	384,20	385
897		C23H26ClN5O	423,18	424
898		C21H23N5OS	393,16	394
899		C26H26ClN5O	459,18	460
900		C23H27N5O	389,22	390
901		C25H34N4O	406,27	407
902		C24H30N4O2	406,24	407
903		C23H30ClN3O2	415,20	416
904		C25H25F2N3O2	437,19	438

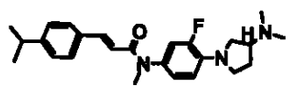
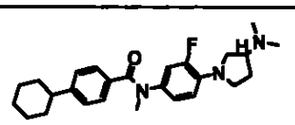
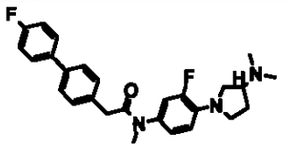
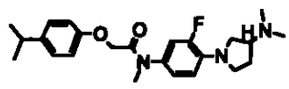
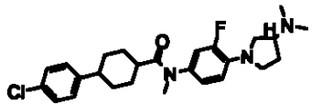
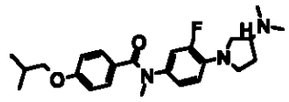
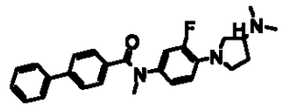
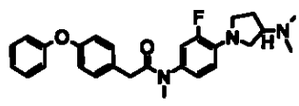
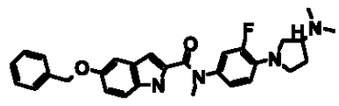
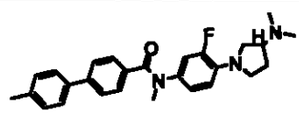
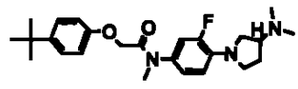
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
905		C29H39FN4O2	494,31	495
906		C29H32F2N4O2	506,25	507
907		C30H35FN4O2	502,27	503
908		C27H37FN4O3	484,29	485
909		C27H37FN4O3	484,29	485
910		C25H34FN3O3	443,26	444
911		C24H30Cl2FN3O2	481,17	482
912		C24H31FN4O4	458,23	459
913		C24H31ClFN3O2	447,21	448
914		C26H36FN3O2	441,28	442

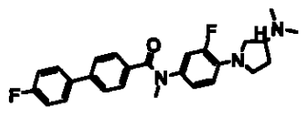
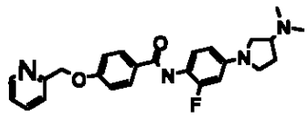
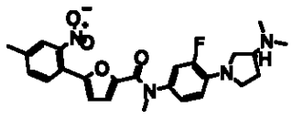
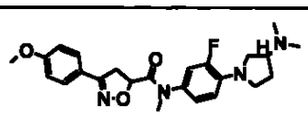
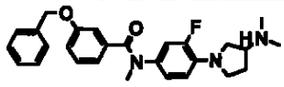
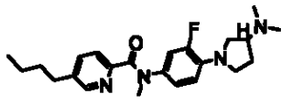
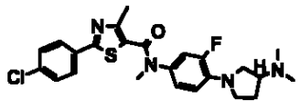
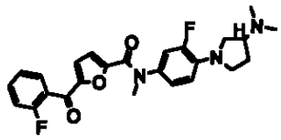
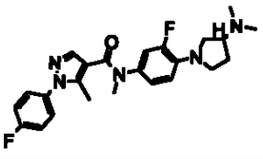
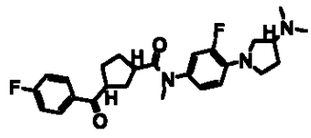
603
654

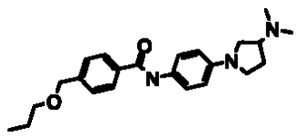
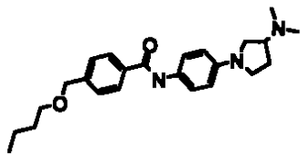
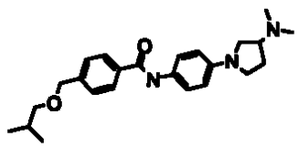
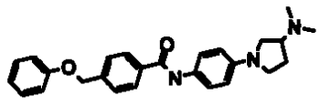
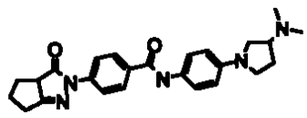
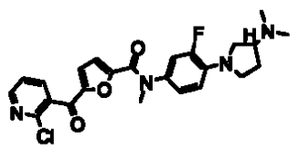
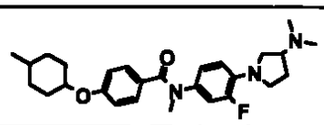
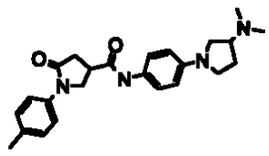
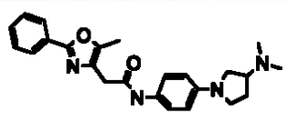
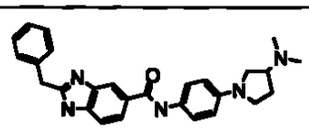
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
915		C25H32Cl2FN3O3	511,18	512
916		C24H28F5N3O2	485,21	486
917		C24H31F2N3O2	431,24	432
918		C26H34FN3O3	455,26	456
919		C28H40FN3O3	485,30	486
920		C25H34FN5O	439,27	440
921		C23H31FN4O2	414,24	415
922		C24H26FN3O3	423,20	424
923		C26H28FN3O2	433,22	434
924		C26H33FN4O2	452,26	453

604
655

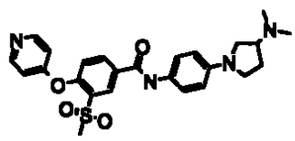
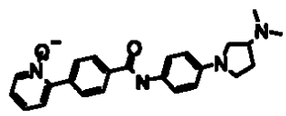
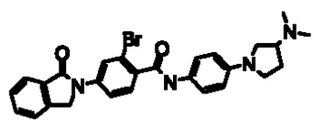
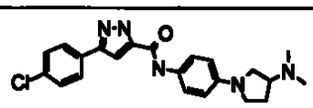
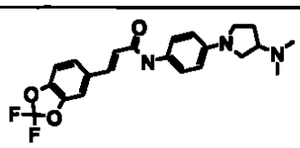
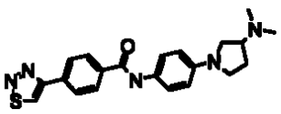
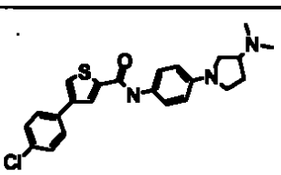
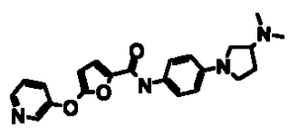
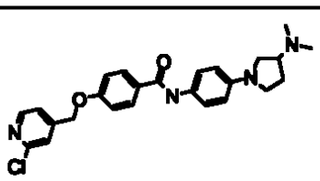
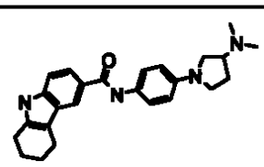
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
925		C26H32ClFN4O2	486,22	487
926		C25H31FN4O2	438,24	439
927		C26H31F3N4O3	504,23	505
928		C26H33ClN4O3	484,22	485
929		C25H31ClN4O2	454,21	455
930		C24H31ClFN3O2	447,21	448
931		C25H34FN3O2	427,26	428
932		C27H33FN4O2	464,26	465
933		C26H28FN3O2	433,22	434
934		C25H28FN3O2S	453,19	454

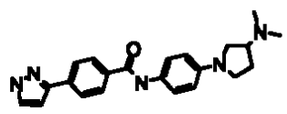
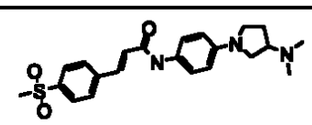
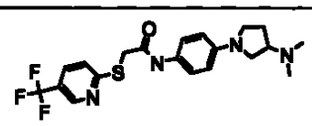
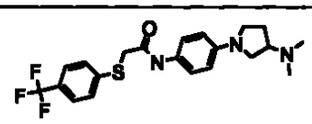
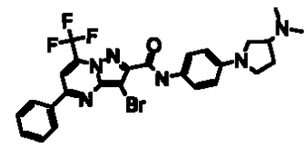
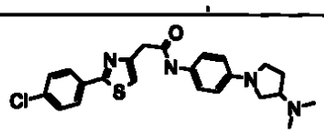
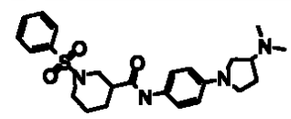
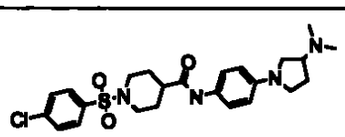
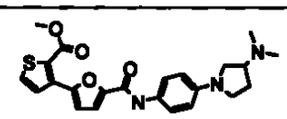
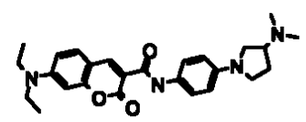
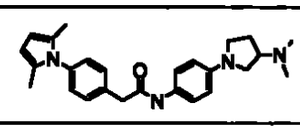
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
935		C25H32FN3O	409,25	410
936		C26H34FN3O	423,27	424
937		C27H29F2N3O	449,23	450
938		C24H32FN3O2	413,25	414
939		C26H33ClFN3O	457,23	458
940		C24H32FN3O2	413,25	414
941		C26H28FN3O	417,22	418
942		C27H30FN3O2	447,23	448
943		C29H31FN4O2	486,24	487
944		C27H30FN3O	431,24	432
945		C25H34FN3O2	427,26	428

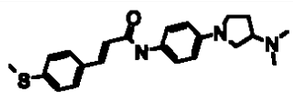
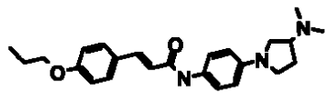
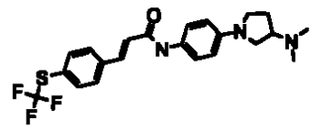
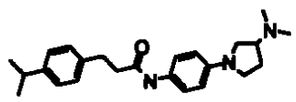
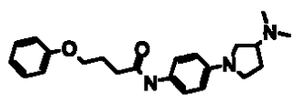
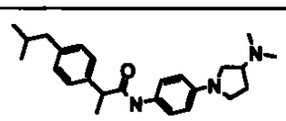
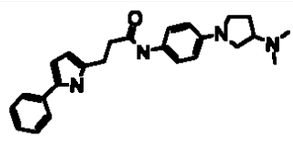
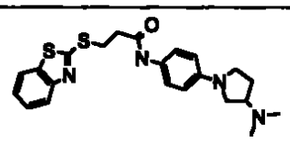
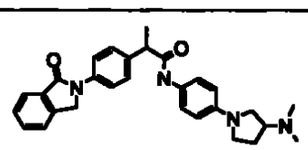
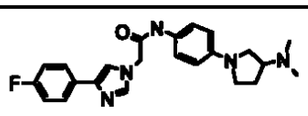
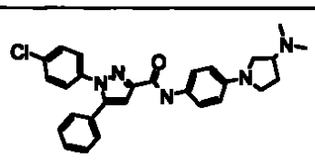
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
946		C26H27F2N3O	435,21	436
947		C25H27FN4O2	434,52	435
948		C25H27FN4O4	466,20	467
949		C24H29FN4O3	440,22	441
950		C27H30FN3O2	447,23	448
951		C23H31FN4O	398,25	399
952		C24H26ClFN4OS	472,15	473
953		C25H25F2N3O3	453,19	454
954		C24H27F2N5O	439,22	440
955		C26H31F2N3O2	455,24	456

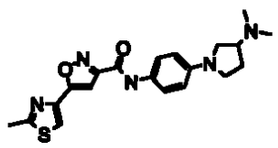
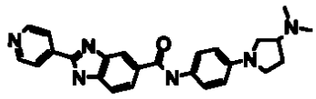
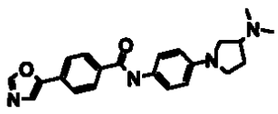
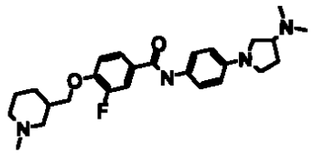
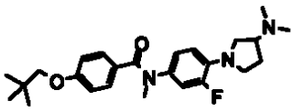
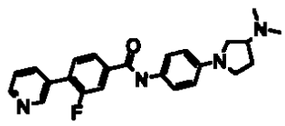
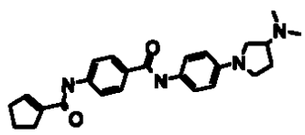
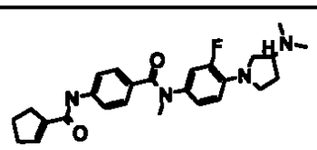
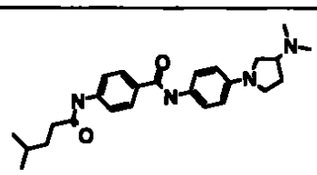
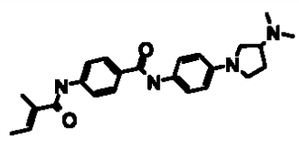
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
956		C23H31N3O2	381,24	382
957		C24H33N3O2	395,26	396
958		C24H33N3O2	395,26	396
959		C26H29N3O2	415,23	416
960		C25H29N5O2	431,23	432
961		C24H24ClFN4O3	470,15	471
962		C27H36FN3O2	453,61	454
963		C24H30N4O2	406,24	407
964		C24H28N4O2	404,22	405
965		C27H29N5O	439,24	440

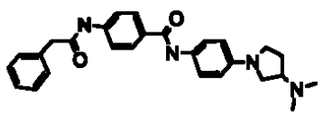
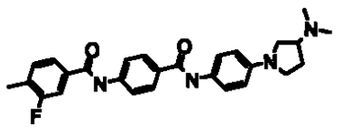
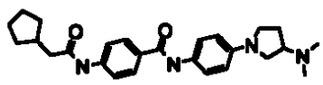
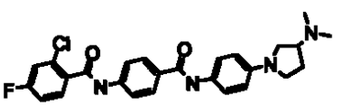
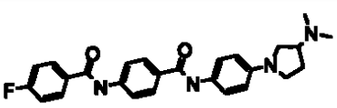
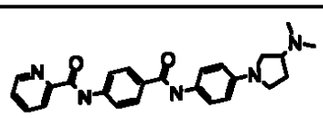
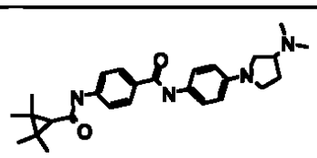
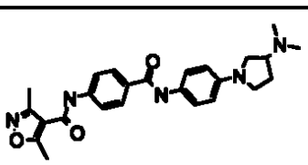
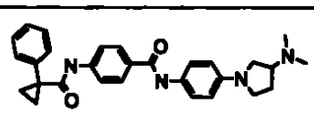
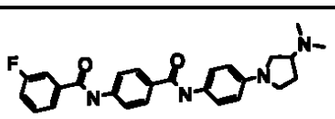
608
659

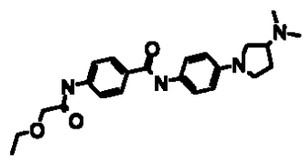
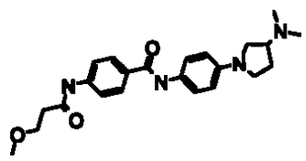
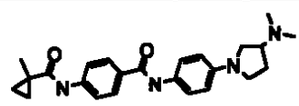
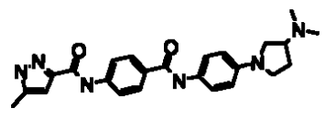
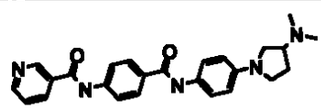
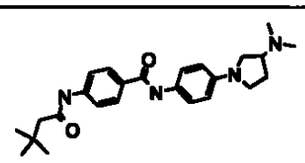
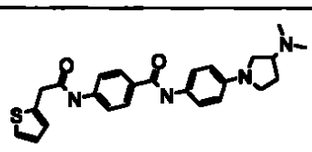
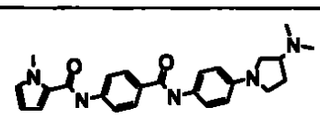
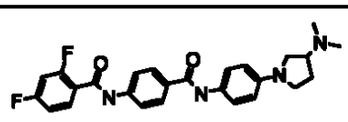
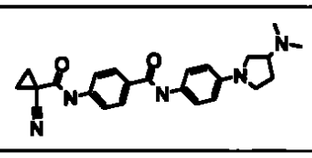
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
966.		C25H28N4O4S	480,18	481
967		C24H26N4O2	402,21	403
968		C27H27BrN4O2	518,13	519
969		C22H24ClN5O	409,17	410
970		C22H23F2N3O3	415,17	416
971		C21H23N5OS	393,16	394
972		C23H24ClN3OS	425,13	426
973		C22H24N4O3	392,18	393
974		C25H27ClN4O2	450,18	451
975		C25H30N4O	402,24	403

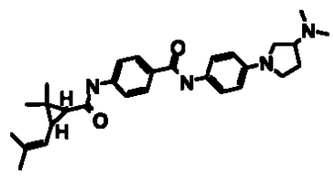
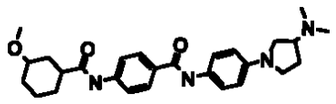
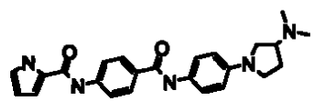
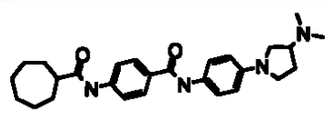
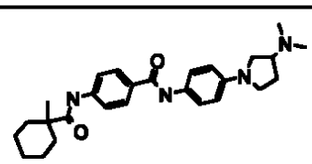
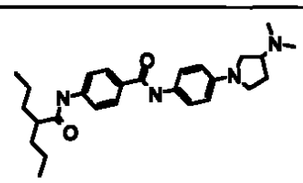
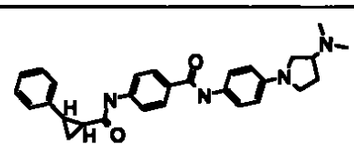
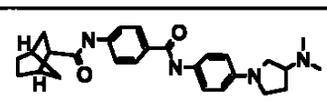
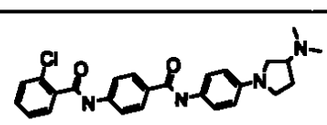
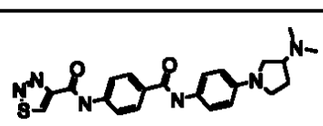
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
976		C22H25N5O	375,21	376
977		C22H27N3O3S	413,18	414
978		C20H23F3N4OS	424,15	425
979		C21H24F3N3OS	423,16	424
980		C26H24BrF3N6O	572,11	573
981		C23H25ClN4OS	440,14	441
982		C24H32N4O3S	456,22	457
983		C24H31ClN4O3S	490,18	491
984		C23H25N3O4S	439,16	440
985		C26H32N4O3	448,25	449
986		C26H32N4O	416,26	417

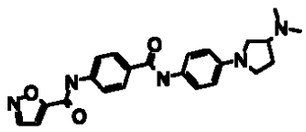
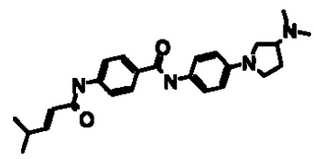
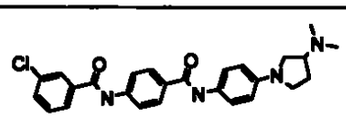
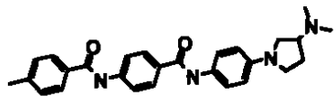
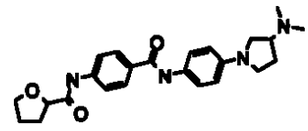
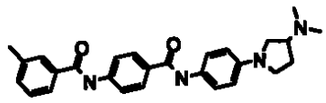
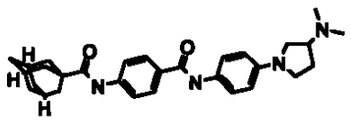
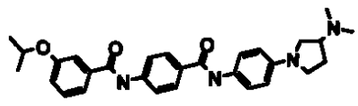
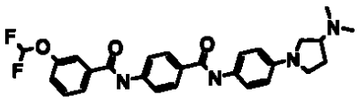
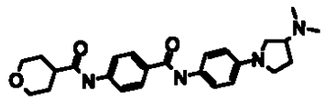
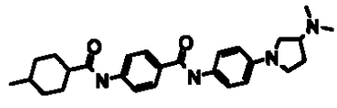
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
987		C22H27N3OS	381,19	382
988		C24H31N3O2	393,24	394
989		C22H24F3N3OS	435,16	436
990		C24H33N3O	379,26	380
991		C22H29N3O2	367,23	368
992		C25H35N3O	393,28	394
993		C25H30N4O	402,24	403
994		C22H26N4OS2	426,15	427
995		C29H32N4O2	468,25	469
996		C23H26FN5O	407,21	408
997		C28H28ClN5O	485,20	486

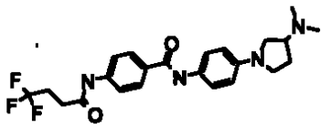
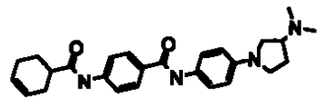
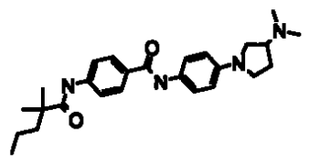
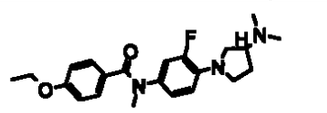
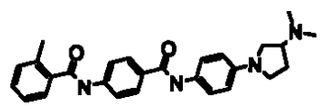
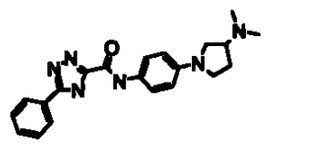
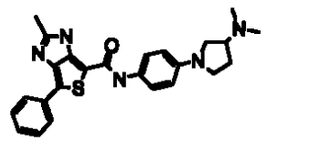
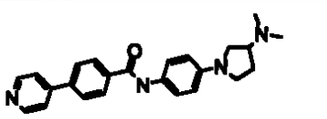
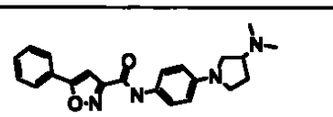
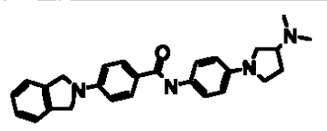
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
998		C20H23N5O2S	397,16	398
999		C25H26N6O	426,22	427
1000		C22H24N4O2	376,19	377
1001		C26H35FN4O2	454,27	455
1002		C25H34FN3O2	427,57	428
1003		C24H25FN4O	404,20	405
1004		C25H30N4O2	418,24	419
1005		C26H31FN4O2	450,24	451
1006		C25H34N4O2	422,27	423
1007		C24H30N4O2	406,24	407

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1008		C27H30N4O2	442,24	443
1009		C27H29FN4O2	460,23	461
1010		C26H34N4O2	434,27	435
1011		C26H26ClFN4O2	480,17	481
1012		C26H27FN4O2	446,21	447
1013		C25H27N5O2	429,22	430
1014		C27H36N4O2	448,28	449
1015		C25H29N5O3	447,23	448
1016		C29H32N4O2	468,25	469
1017		C26H27FN4O2	446,21	447

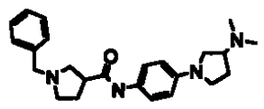
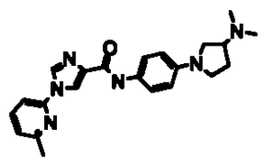
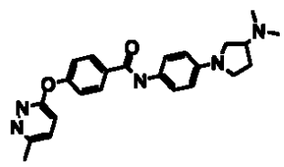
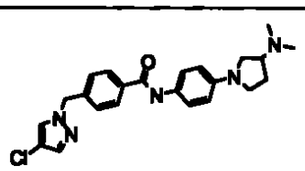
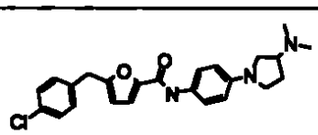
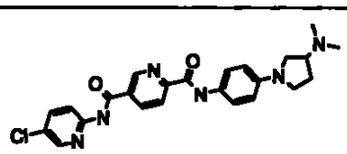
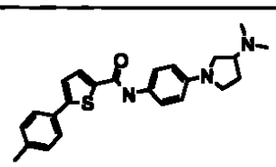
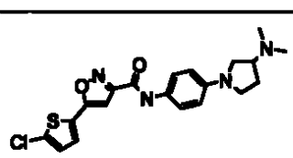
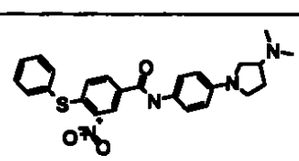
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1018		C23H30N4O3	410,23	411
1019		C23H30N4O3	410,23	411
1020		C24H30N4O2	406,24	407
1021		C24H28N6O2	432,23	433
1022		C25H27N5O2	429,22	430
1023		C25H34N4O2	422,27	423
1024		C25H28N4O2S	448,19	449
1025		C25H29N5O2	431,23	432
1026		C26H26F2N4O2	464,20	465
1027		C24H27N5O2	417,22	418

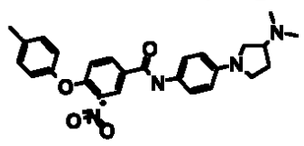
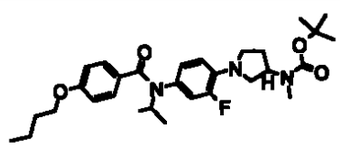
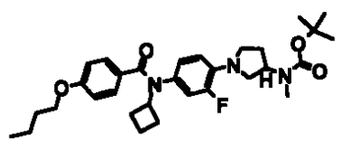
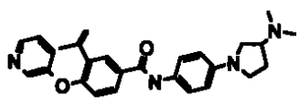
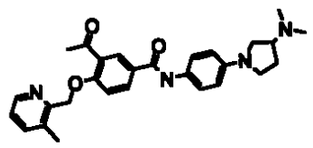
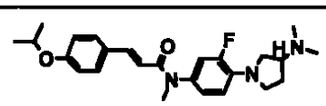
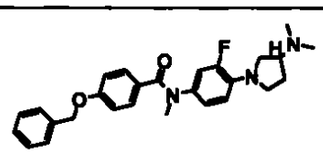
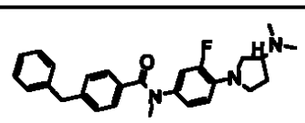
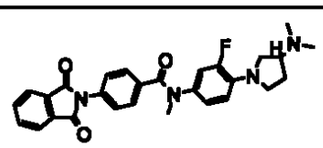
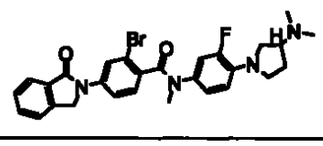
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
1028		C29H38N4O2	474,30	475
1029		C27H36N4O3	464,28	465
1030		C24H27N5O2	417,22	418
1031		C27H36N4O2	448,28	449
1032		C27H36N4O2	448,28	449
1033		C27H38N4O2	450,30	451
1034		C29H32N4O2	468,25	469
1035		C27H34N4O2	446,27	447
1036		C26H27ClN4O2	462,18	463
1037		C22H24N6O2S	436,17	437

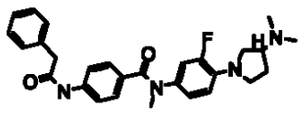
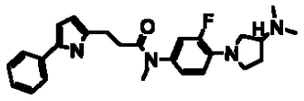
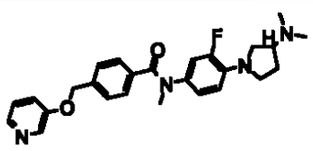
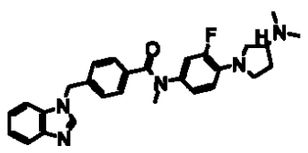
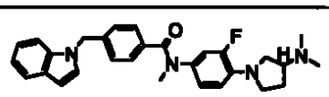
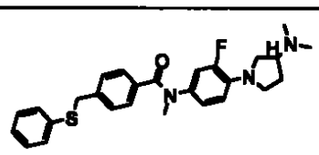
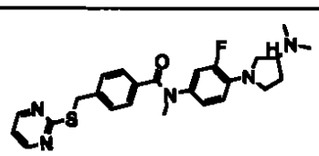
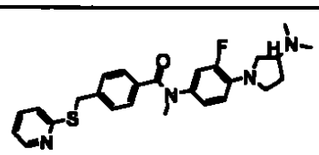
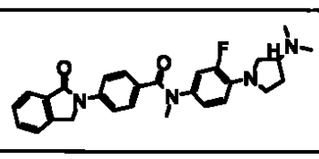
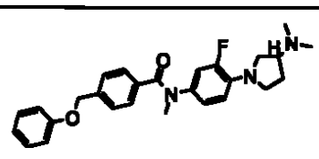
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1038		C23H25N5O3	419,20	420
1039		C25H32N4O2	420,25	421
1040		C26H27ClN4O2	462,18	463
1041		C27H30N4O2	442,24	443
1042		C24H30N4O3	422,23	423
1043		C27H30N4O2	442,24	443
1044		C30H38N4O2	486,30	487
1045		C29H34N4O3	486,26	487
1046		C27H28F2N4O3	494,21	495
1047		C25H32N4O3	436,25	437
1048		C27H36N4O2	448,28	449

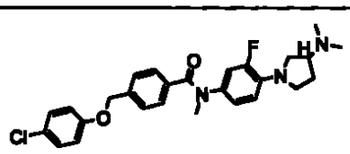
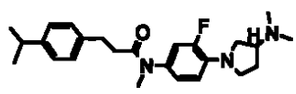
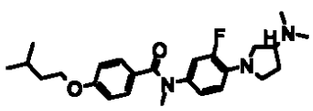
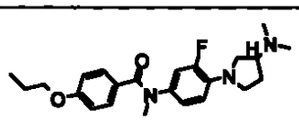
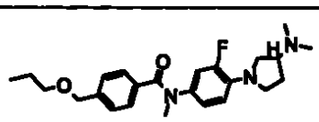
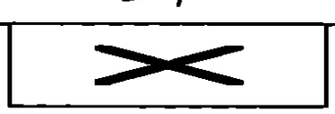
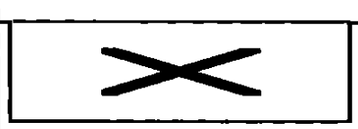
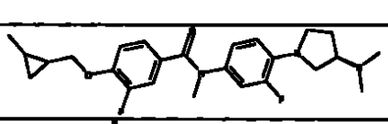
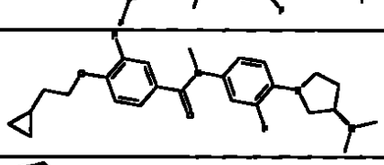
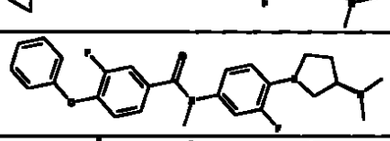
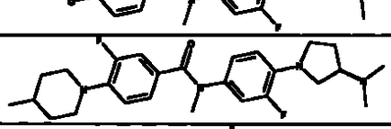
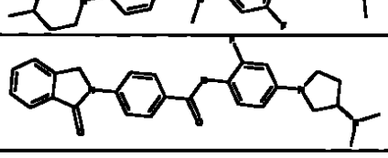
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1049		C23H27F3N4O2	448,21	449
1050		C26H32N4O2	432,25	433
1051		C26H36N4O2	436,28	437
1052		C22H28FN3O2	385,22	386
1053		C27H30N4O2	442,24	443
1054		C21H24N6O	376,20	377
1055		C25H27N5OS	445,19	446
1056		C24H26N4O	386,21	387
1057		C22H24N4O2	376,19	377
1058		C27H30N4O	426,24	427

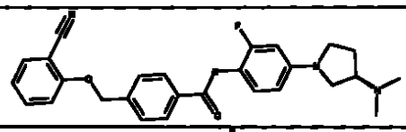
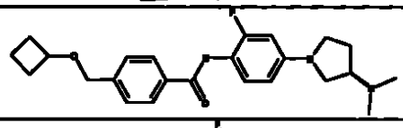
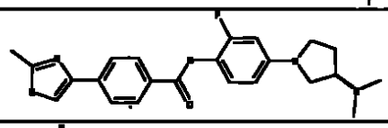
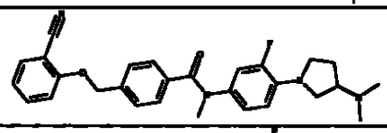
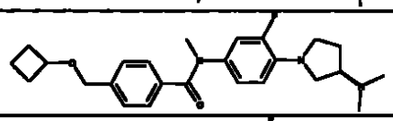
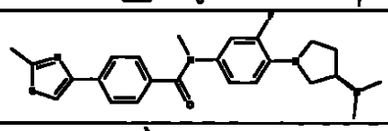
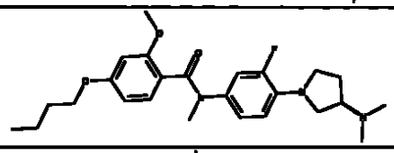
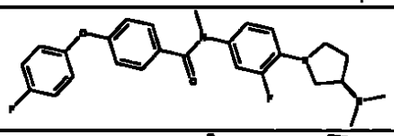
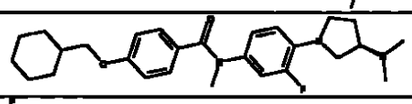
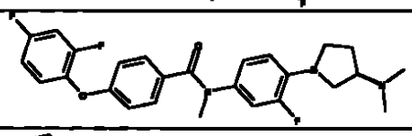
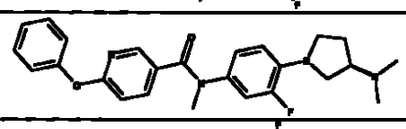
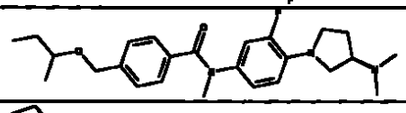
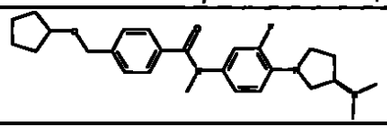
667
663

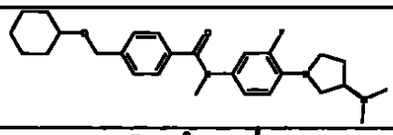
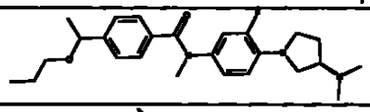
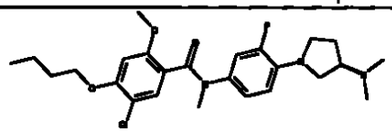
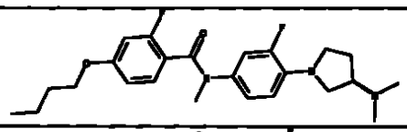
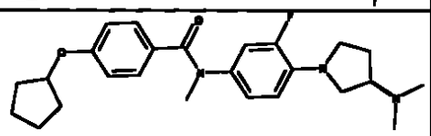
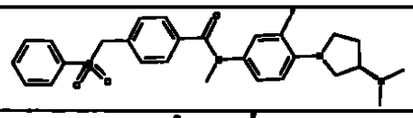
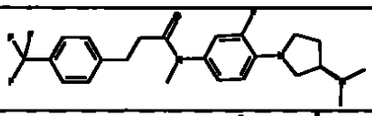
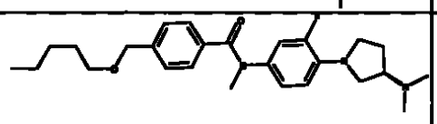
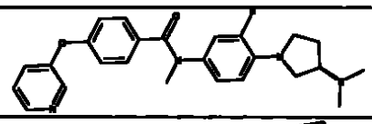
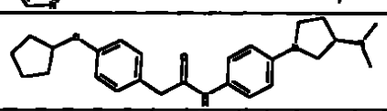
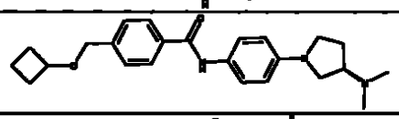
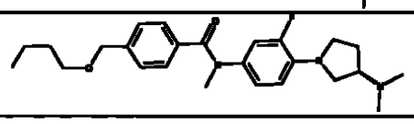
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1059		C24H32N4O	392,26	393
1060		C22H26N6O	390,22	391
1061		C24H27N5O2	417,22	418
1062		C23H26ClN5O	423,18	424
1063		C24H26ClN3O2	423,17	424
1064		C24H25ClN6O2	464,17	465
1065		C24H27N3OS	405,19	406
1066		C20H21ClN4O2S	416,11	417
1067		C25H26N4O3S	462,17	463

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1068		C26H28N4O4	460,21	461
1069		C30H42FN3O4	527,32	528
1070		C31H42FN3O4	539,32	540
1071		C27H30N4O2	442,24	443
1072		C28H32N4O3	472,25	473
1073		C25H32FN3O2	425,25	426
1074		C27H30FN3O2	447,23	448
1075		C27H30FN3O	431,24	432
1076		C28H27FN4O3	486,21	487
1077		C28H28BrFN4O2	550,14	551

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1078		C28H31FN4O2	474,24	475
1079		C26H31FN4O	434,25	435
1080		C26H29FN4O2	448,23	449
1081		C28H30FN5O	471,24	472
1082		C29H31FN4O	470,25	471
1083		C27H30FN3OS	463,21	464
1084		C25H28FN5OS	465,20	466
1085		C26H29FN4OS	464,20	465
1086		C28H29FN4O2	472,23	473
1087		C27H30FN3O2	447,23	448

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1088		C27H29ClFN3O2	481,19	482
1089		C25H34FN3O	411,27	412
1090		C25H34FN3O2	427,26	428
1091		C23H30FN3O2	399,23	400
1092		C24H32FN3O2	413,25	414
1093		C26H32FN3O2	437,25	438
1094		C30H36N4O4	516,27	517
1095		C25H31F2N3O2	443,24	444
1096		C25H31F2N3O2	443,24	444
1097		C26H27F2N3O2	451,21	452
1098		C26H34F2N4O	456,27	457
1099		C27H27FN4O2	458,21	459

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1100		C27H27FN4O2	458,21	459
1101		C24H30FN3O2	411,23	412
1102		C23H25FN4OS	424,17	425
1103		C28H29FN4O2	472,23	473
1104		C25H32FN3O2	425,25	426
1105		C24H27FN4OS	438,19	439
1106		C25H34FN3O3	443,26	444
1107		C26H27F2N3O2	451,21	452
1108		C27H36FN3O2	453,28	454
1109		C26H26F3N3O2	469,20	470
1110		C25H27FN4O2	434,21	435
1111		C25H34FN3O2	427,26	428
1112		C26H34FN3O2	439,26	440

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1113		C27H36FN3O2	453,28	454
1114		C25H34FN3O2	427,26	428
1115		C25H33ClFN3O3	477,22	478
1116		C24H31F2N3O2	431,24	432
1117		C25H32FN3O2	425,25	426
1118		C27H30FN3O3S	495,62	496
1119		C23H27F4N3O	437,21	438
1120		C26H36FN3O2	441,28	442
1121		C25H27FN4O2	434,21	435
1122		C25H33N3O2	407,26	408
1123		C24H31N3O2	393,24	394
1124		C25H34FN3O2	427,26	428

623
674

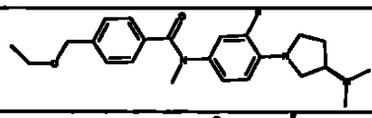
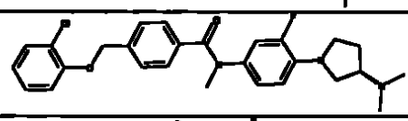
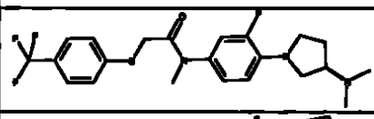
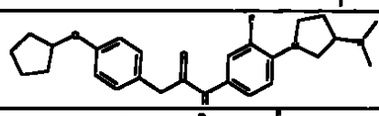
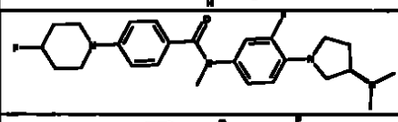
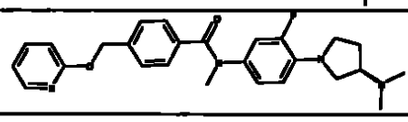
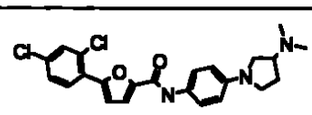
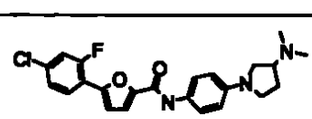
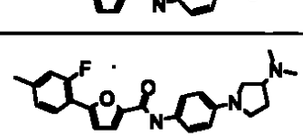
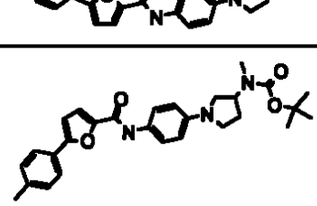
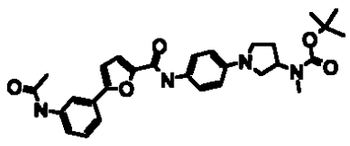
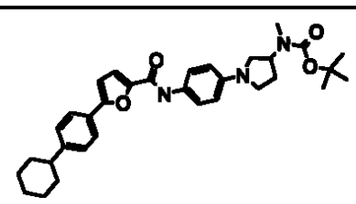
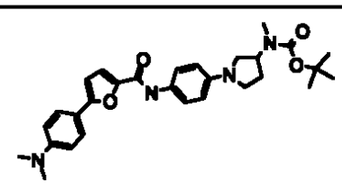
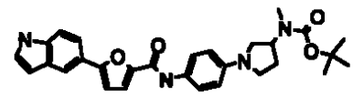
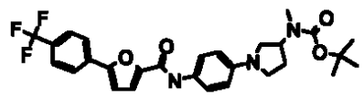
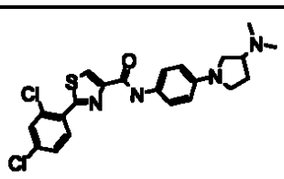
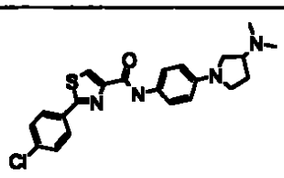
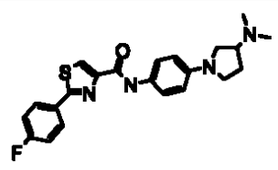
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1125		C23H30FN3O2	399,23	400
1126		C27H29ClFN3O2	481,19	482
1127		C22H25F4N3OS	455,17	456
1128		C25H32FN3O2	425,25	426
1129		C25H32F2N4O	442,25	443
1130		C26H29FN4O2	448,23	449

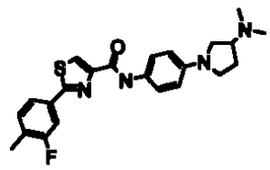
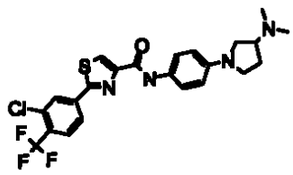
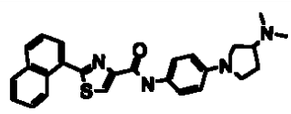
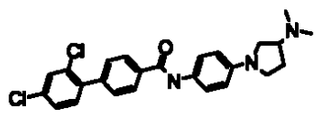
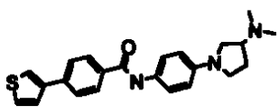
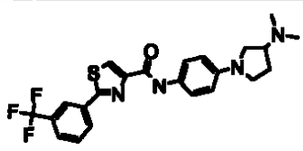
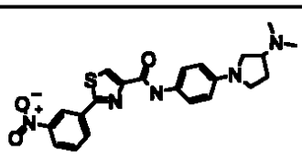
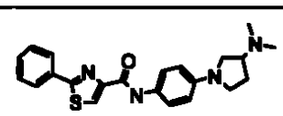
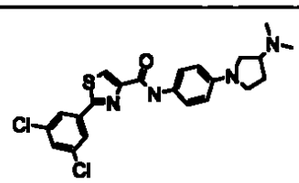
Tabla 8

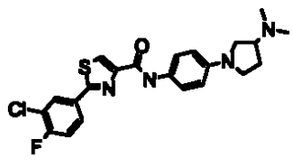
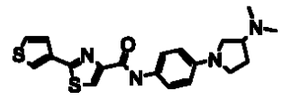
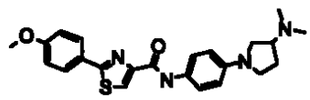
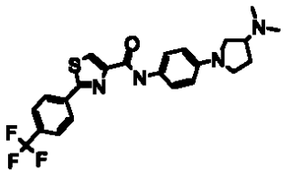
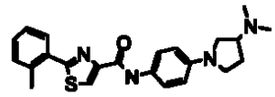
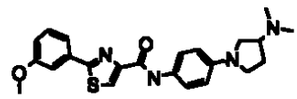
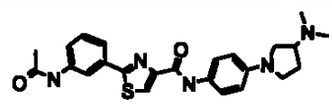
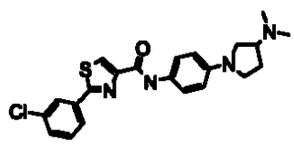
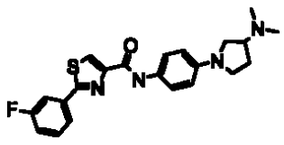
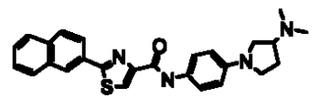
5

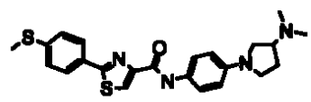
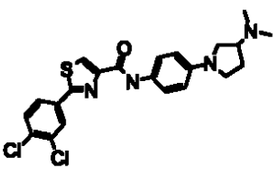
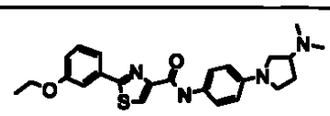
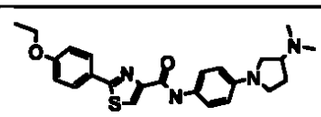
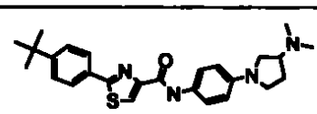
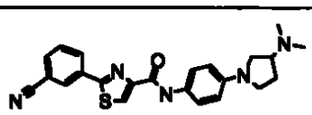
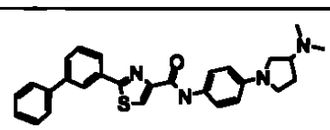
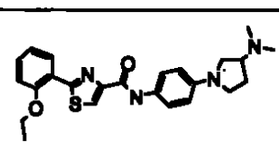
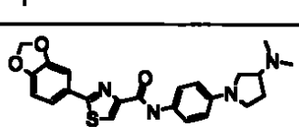
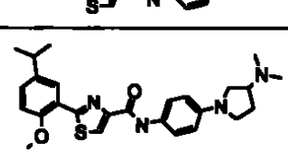
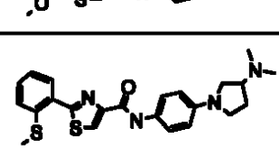
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1131		C23H23Cl2N3O2	443,12	444
1132		C23H23ClFN3O2	427,15	428
1133		C24H26FN3O2	407,20	408
1134		C28H33N3O4	475,25	476

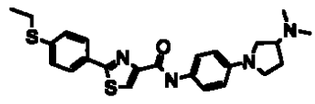
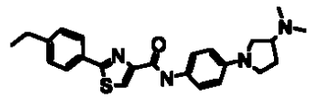
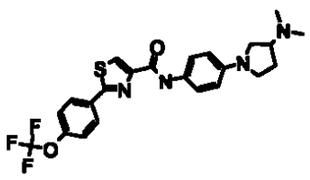
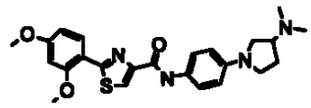
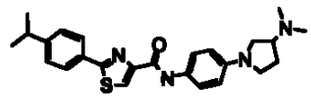
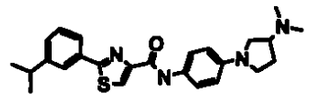
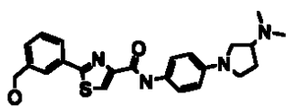
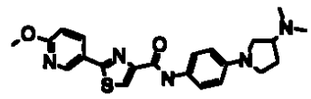
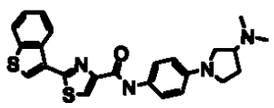
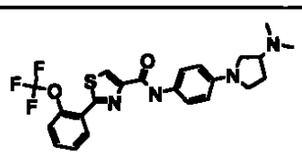
624
675

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1135		C29H34N4O5	518,25	519
1136		C33H41N3O4	543,31	544
1137		C29H36N4O4	504,27	505
1138		C29H32N4O4	500,24	501
1139		C28H30F3N3O4	529,22	530
1140		C22H22Cl2N4OS	460,09	461
1141		C22H23ClN4OS	426,13	427
1142		C22H23FN4OS	410,16	411

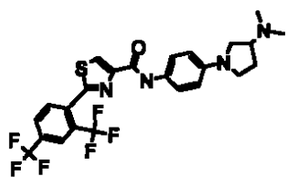
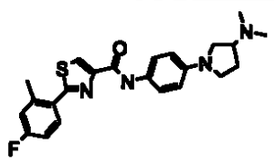
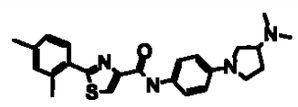
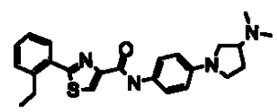
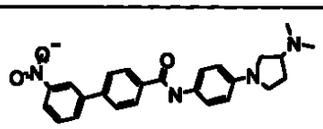
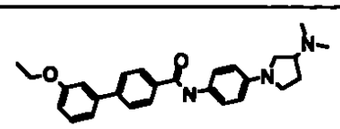
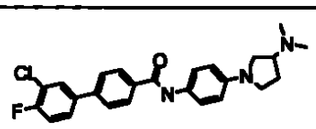
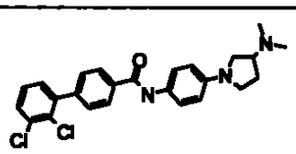
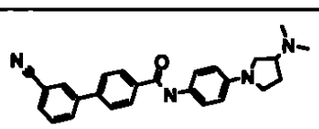
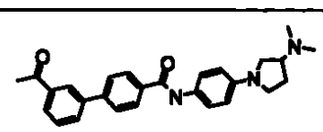
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1143		C23H25FN4OS	424,17	425
1144		C23H22ClF3N4OS	494,12	495
1145		C26H26N4OS	442,18	443
1146		C25H25Cl2N3O	453,14	454
1147		C23H25N3OS	391,17	392
1148		C23H23F3N4OS	460,15	461
1149		C22H23N5O3S	437,15	438
1150		C22H24N4OS	392,17	393
1151		C22H22Cl2N4OS	460,09	461

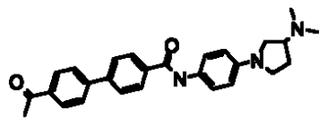
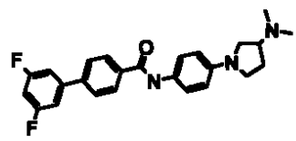
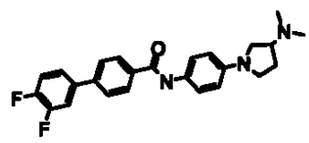
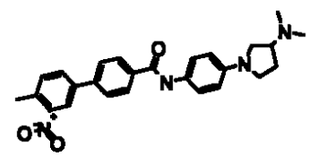
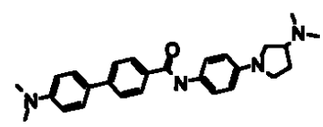
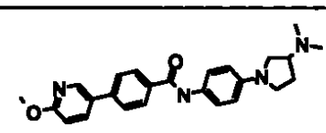
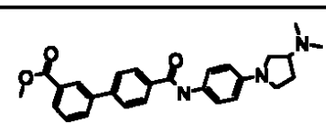
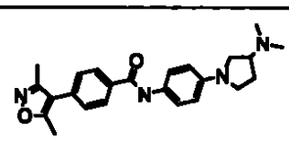
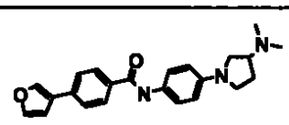
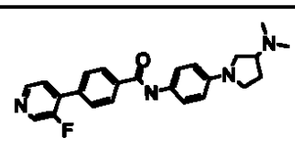
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1152		C22H22ClFN4OS	444,12	445
1153		C20H22N4OS2	398,12	399
1154		C23H26N4O2S	422,18	423
1155		C23H23F3N4OS	460,15	461
1156		C23H26N4OS	406,18	407
1157		C23H26N4O2S	422,18	423
1158		C24H27N5O2S	449,19	450
1159		C22H23ClN4OS	426,13	427
1160		C22H23FN4OS	410,16	411
1161		C26H26N4OS	442,18	443

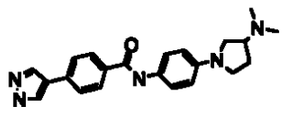
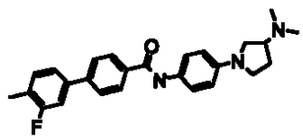
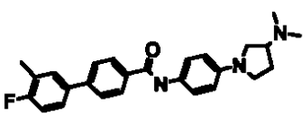
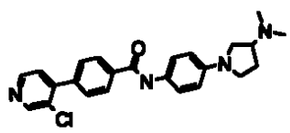
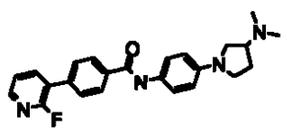
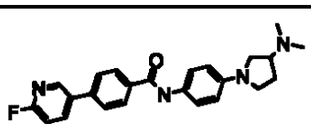
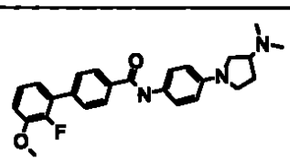
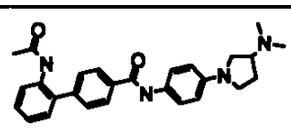
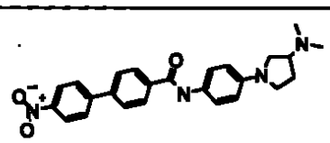
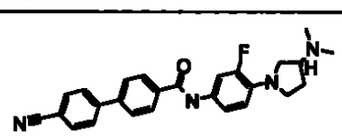
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1162		C23H26N4OS2	438,15	439
1163		C22H22Cl2N4OS	460,09	461
1164		C24H28N4O2S	436,19	437
1165		C24H28N4O2S	436,19	437
1166		C26H32N4OS	448,23	449
1167		C23H23N5OS	417,16	418
1168		C28H28N4OS	468,20	469
1169		C24H28N4O2S	436,19	437
1170		C23H24N4O3S	436,16	437
1171		C26H32N4O2S	464,23	465
1172		C23H26N4OS2	438,15	439

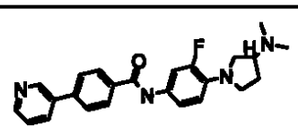
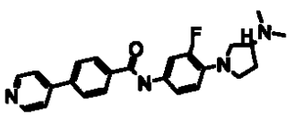
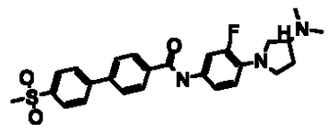
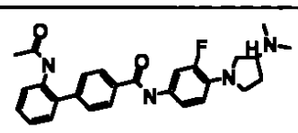
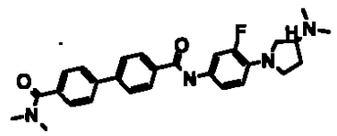
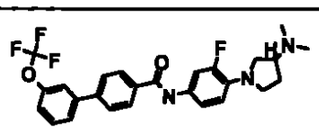
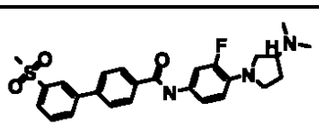
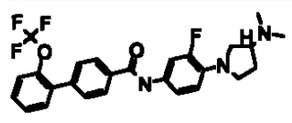
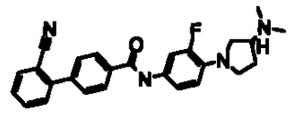
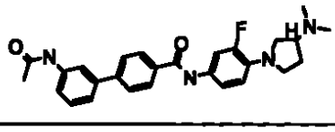
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1173		C24H28N4OS2	452,17	453
1174		C24H28N4OS	420,20	421
1175		C23H23F3N4O2S	476,15	477
1176		C24H28N4O3S	452,19	453
1177		C25H30N4OS	434,21	435
1178		C25H30N4OS	434,21	435
1179		C23H26N4O2S	422,18	423
1180		C22H25N5O2S	423,17	424
1181		C24H24N4OS2	448,14	449
1182		C23H23F3N4O2S	476,15	477

629
680

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1183		C24H22F6N4OS	528,14	529
1184		C23H25FN4OS	424,17	425
1185		C24H28N4OS	420,20	421
1186		C24H28N4OS	420,20	421
1187		C25H26N4O3	430,20	431
1188		C27H31N3O2	429,24	430
1189		C25H25ClFN3O	437,17	438
1190		C25H25Cl2N3O	453,14	454
1191		C26H26N4O	410,21	411
1192		C27H29N3O2	427,23	428

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1193		C27H29N3O2	427,23	428
1194		C25H25F2N3O	421,20	422
1195		C25H25F2N3O	421,20	422
1196		C26H28N4O3	444,22	445
1197		C27H32N4O	428,26	429
1198		C25H28N4O2	416,22	417
1199		C27H29N3O3	443,22	444
1200		C24H28N4O2	404,22	405
1201		C23H25N3O2	375,20	376
1202		C24H25FN4O	404,20	405

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1203		C22H25N5O	375,21	376
1204		C26H28FN3O	417,22	418
1205		C26H28FN3O	417,22	418
1206		C24H25ClN4O	420,17	421
1207		C24H25FN4O	404,20	405
1208		C24H25FN4O	404,20	405
1209		C26H28FN3O2	433,22	434
1210		C27H30N4O2	442,24	443
1211		C25H26N4O3	430,20	431
1212		C26H25FN4O	428,20	429

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1213		C24H25FN4O	404,20	405
1214		C24H25FN4O	404,20	405
1215		C26H28FN3O3S	481,18	482
1216		C27H29FN4O2	460,23	461
1217		C28H31FN4O2	474,24	475
1218		C26H25F4N3O2	487,19	488
1219		C26H28FN3O3S	481,18	482
1220		C26H25F4N3O2	487,19	488
1221		C26H25FN4O	428,20	429
1222		C27H29FN4O2	460,23	461

683
684

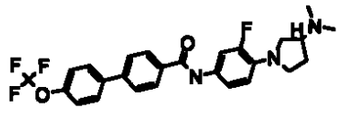
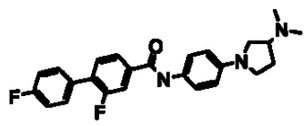
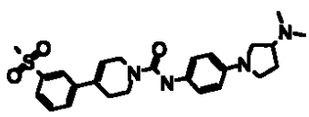
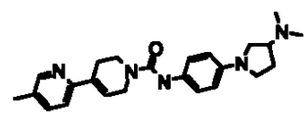
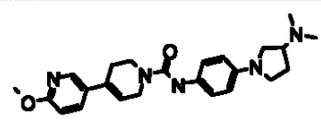
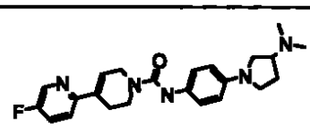
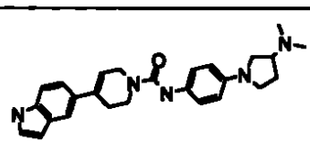
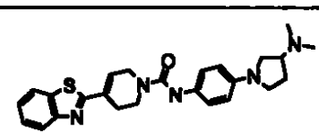
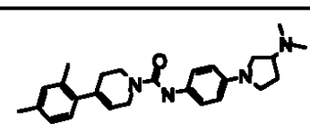
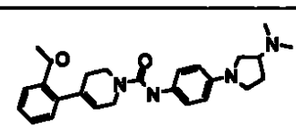
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1223		C26H25F4N3O2	487,19	488
1224		C25H25F2N3O	421,20	422
1225		C25H32N4O3S	468,22	469
1226		C24H31N5O	405,25	406
1227		C24H31N5O2	421,25	422
1228		C23H28FN5O	409,23	410
1229		C26H31N5O	429,25	430
1230		C25H29N5OS	447,21	448
1231		C26H34N4O	418,27	419
1232		C26H32N4O2	432,25	433

Tabla 9

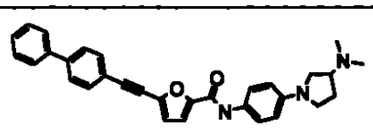
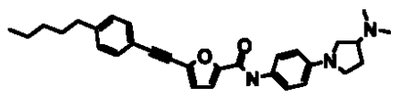
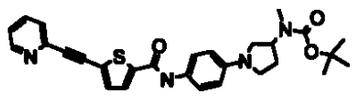
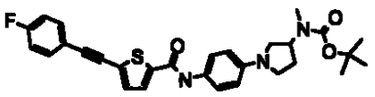
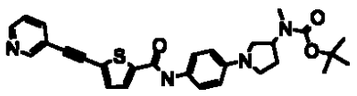
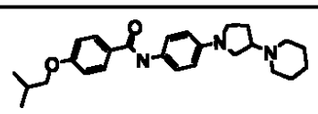
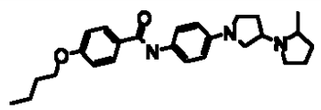
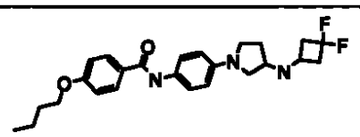
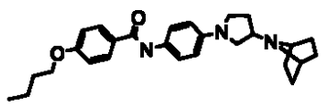
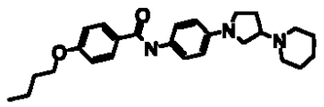
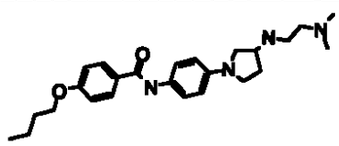
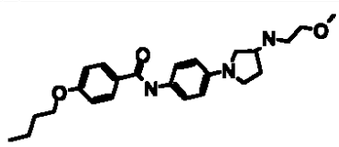
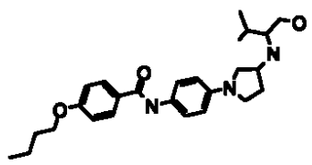
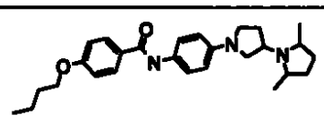
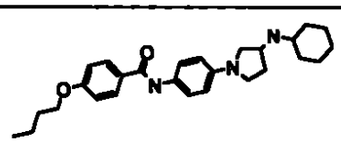
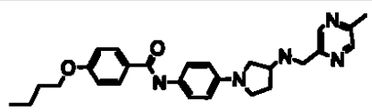
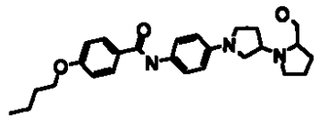
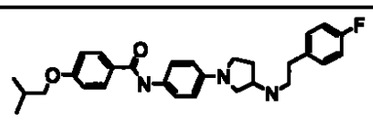
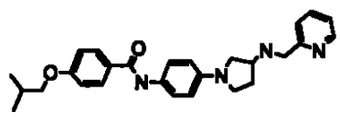
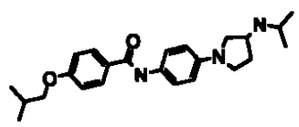
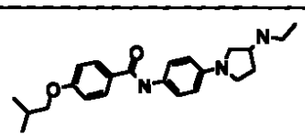
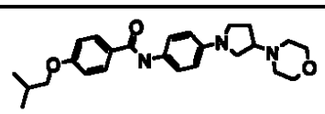
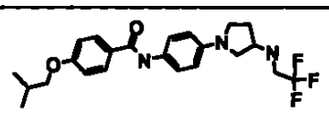
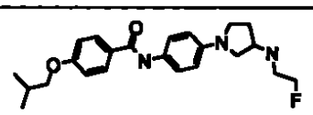
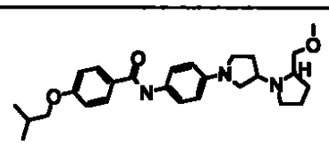
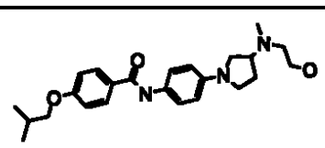
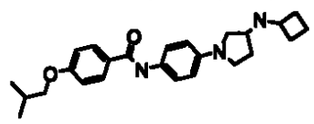
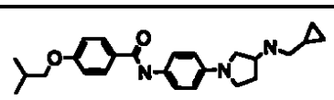
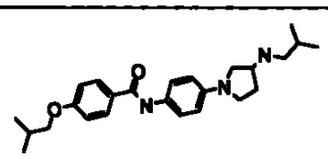
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1233		C31H29N3O2	475,23	476
1234		C30H35N3O2	469,27	470
1235		C28H30N4O3S	502,20	503
1236		C29H30FN3O3S	519,20	520
1237		C28H30N4O3S	502,20	503

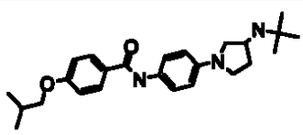
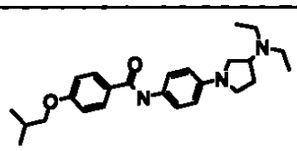
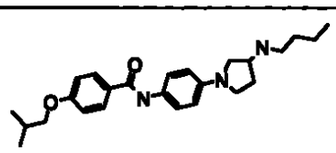
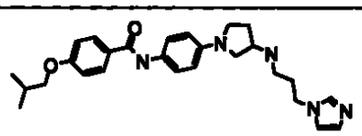
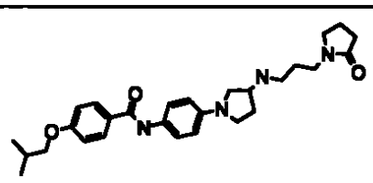
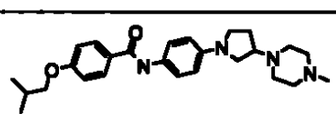
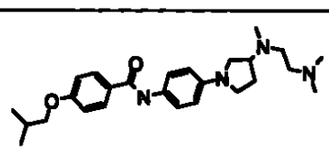
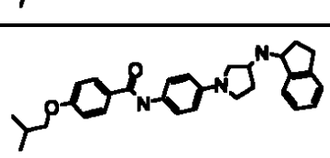
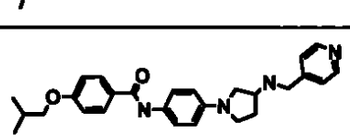
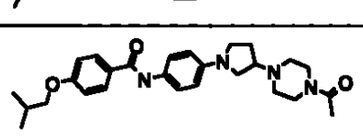
Tabla 10

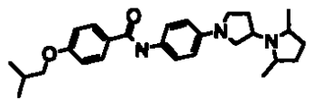
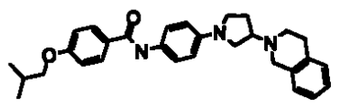
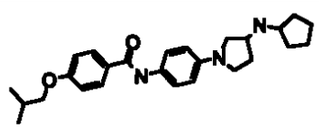
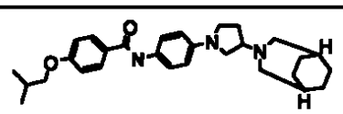
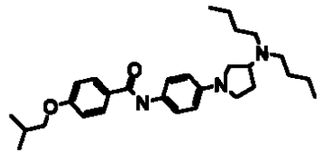
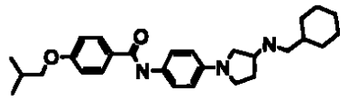
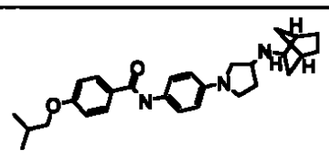
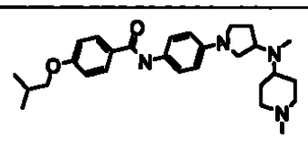
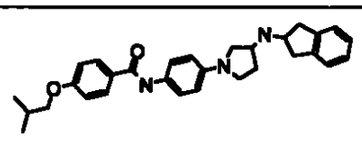
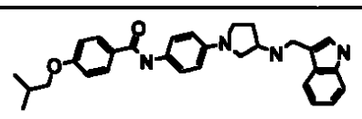
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1238		C26H35N3O2	421,27	422
1239		C26H35N3O2	421,27	422
1240		C25H31F2N3O2	443,24	444

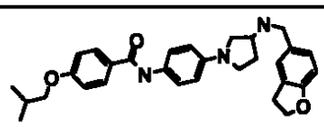
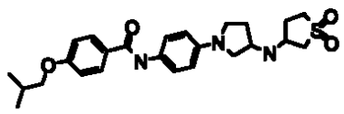
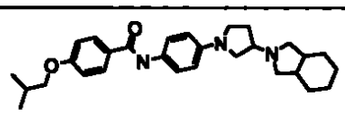
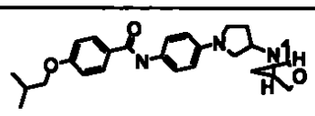
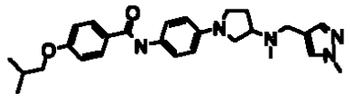
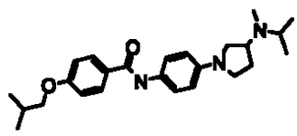
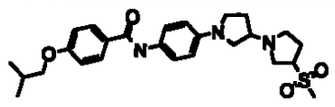
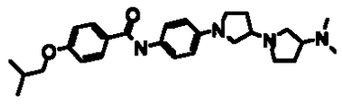
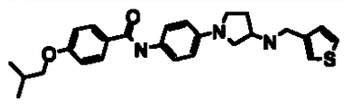
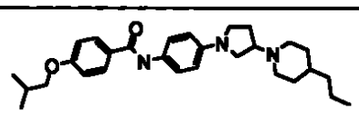
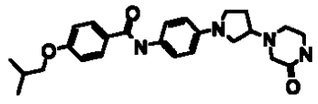
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1241		C27H35N3O2	433,27	434
1242		C26H35N3O2	421,27	422
1243		C25H36N4O2	424,28	425
1244		C24H33N3O3	411,25	412
1245		C26H37N3O3	439,28	440
1246		C27H37N3O2	435,29	436
1247		C27H37N3O2	435,29	436
1248		C27H33N5O2	459,26	460
1249		C26H35N3O3	437,27	438
1250		C29H34FN3O2	475,26	476

636
687

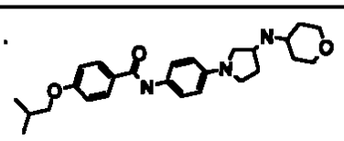
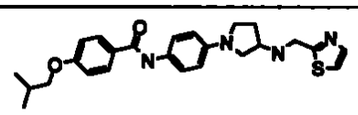
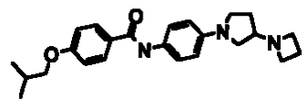
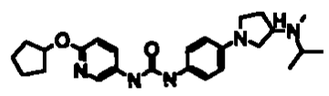
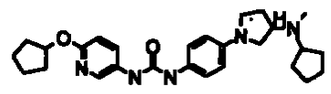
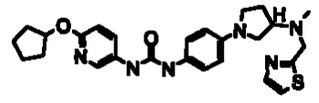
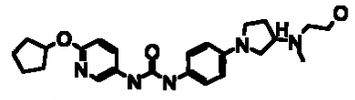
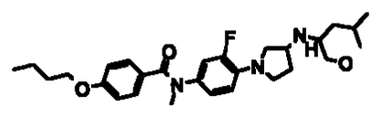
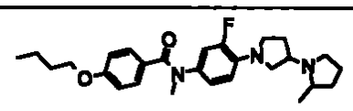
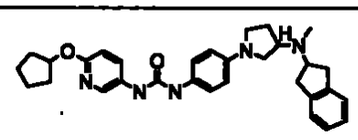
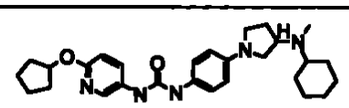
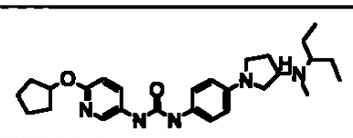
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1251		C27H32N4O2	444,25	445
1252		C24H33N3O2	395,26	396
1253		C23H31N3O2	381,24	382
1254		C25H33N3O3	423,25	424
1255		C23H28F3N3O2	435,21	436
1256		C23H30FN3O2	399,23	400
1257		C27H37N3O3	451,28	452
1258		C24H33N3O3	411,25	412
1259		C25H33N3O2	407,26	408
1260		C25H33N3O2	407,26	408
1261		C25H35N3O2	409,27	410

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1262		C25H35N3O2	409,27	410
1263		C25H35N3O2	409,27	410
1264		C25H35N3O2	409,27	410
1265		C27H35N5O2	461,28	462
1266		C28H38N4O3	478,29	479
1267		C26H36N4O2	436,28	437
1268		C26H38N4O2	438,30	439
1269		C30H35N3O2	469,27	470
1270		C27H32N4O2	444,25	445
1271		C27H36N4O3	464,28	465

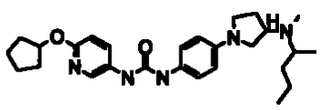
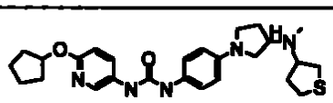
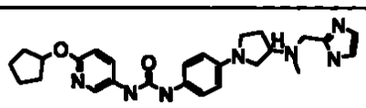
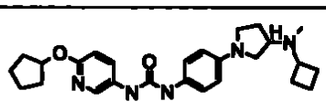
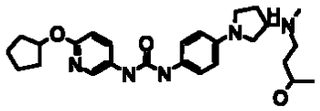
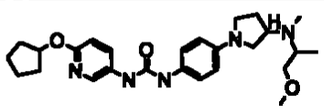
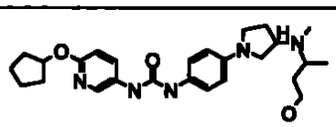
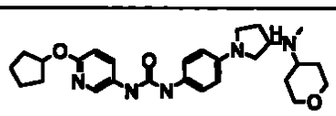
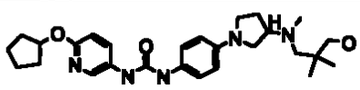
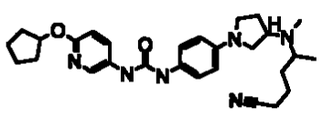
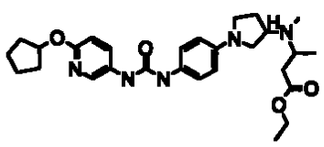
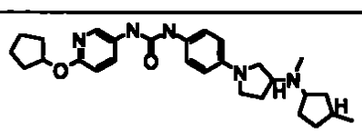
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1272		C27H37N3O2	435,29	436
1273		C30H35N3O2	469,27	470
1274		C26H35N3O2	421,27	422
1275		C29H39N3O2	461,30	462
1276		C29H43N3O2	465,34	466
1277		C28H39N3O2	449,30	450
1278		C28H37N3O2	447,29	448
1279		C28H40N4O2	464,32	465
1280		C30H35N3O2	469,27	470
1281		C30H34N4O2	482,27	483

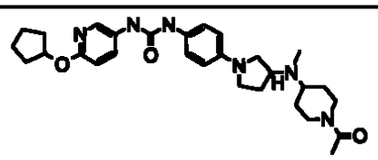
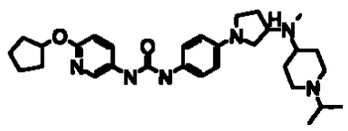
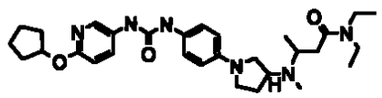
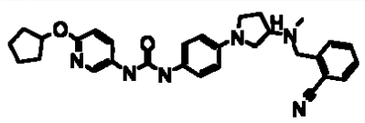
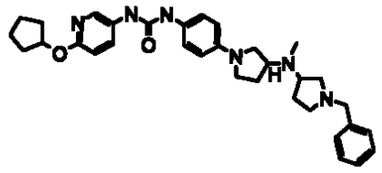
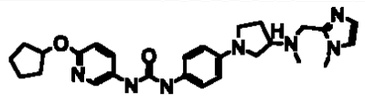
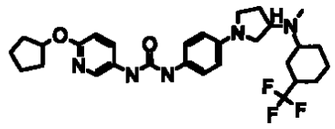
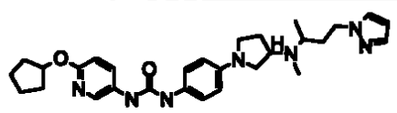
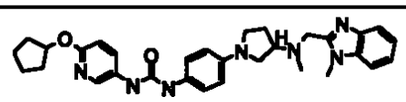
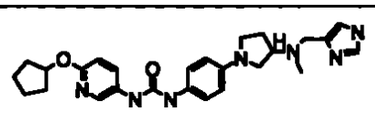
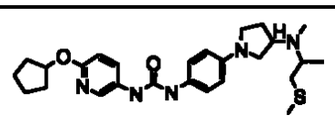
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1282		C30H35N3O3	485,27	486
1283		C25H33N3O4S	471,22	472
1284		C29H39N3O2	461,30	462
1285		C26H33N3O3	435,25	436
1286		C27H35N5O2	461,28	462
1287		C25H35N3O2	409,27	410
1288		C26H35N3O4S	485,23	486
1289		C27H38N4O2	450,30	451
1290		C26H31N3O2S	449,21	450
1291		C29H41N3O2	463,32	464
1292		C25H32N4O3	436,25	437

640
691

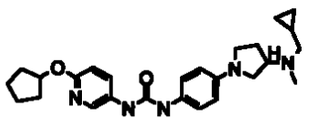
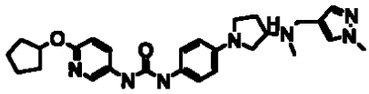
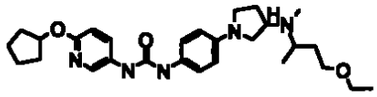
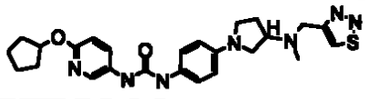
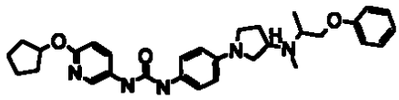
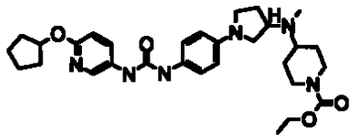
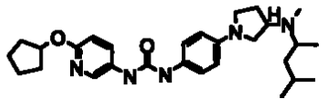
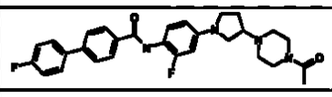
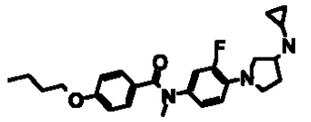
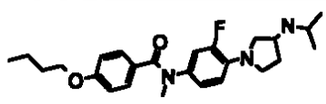
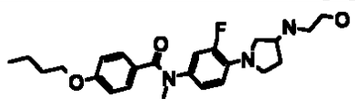
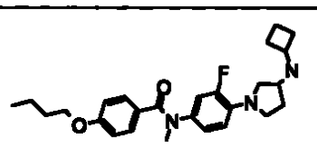
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1293		C26H35N3O3	437,27	438
1294		C25H30N4O2S	450,21	451
1295		C24H31N3O2	393,24	394
1296		C25H35N5O2	437,28	438
1297		C27H37N5O2	463,30	464
1298		C26H32N6O2S	492,23	493
1299		C24H33N5O3	439,26	440
1300		C28H40FN3O3	485,30	486
1301		C27H36FN3O2	453,28	454
1302		C31H37N5O2	511,30	512
1303		C28H39N5O2	477,31	478
1304		C27H39N5O2	465,31	466

644
692

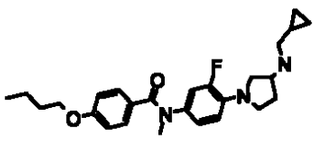
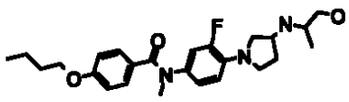
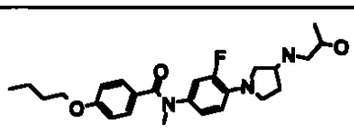
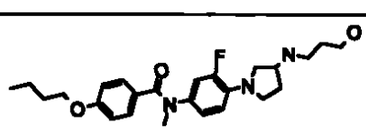
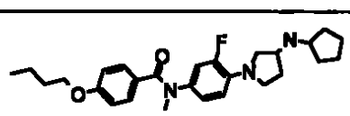
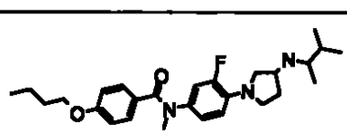
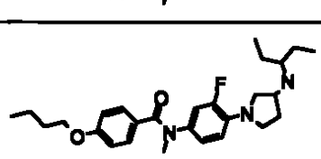
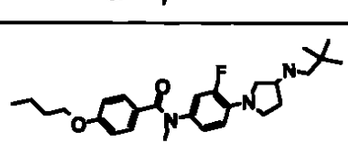
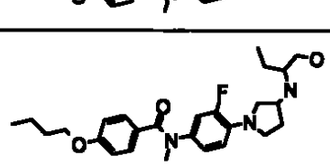
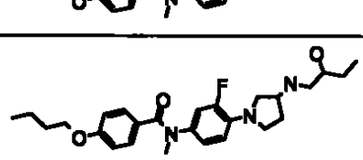
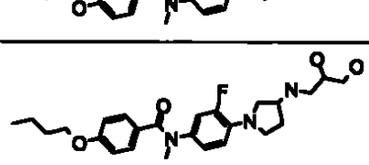
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1305		C27H39N5O2	465,31	466
1306		C26H35N5O2S	481,25	482
1307		C26H33N7O2	475,27	476
1308		C26H35N5O2	449,28	450
1309		C26H37N5O3	467,29	468
1310		C26H37N5O3	467,29	468
1311		C26H37N5O3	467,29	468
1312		C27H37N5O3	479,29	480
1313		C27H39N5O3	481,30	482
1314		C28H38N6O2	490,31	491
1315		C28H39N5O4	509,30	510
1316		C28H39N5O2	477,31	478

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1317		C29H40N6O3	520,32	521
1318		C30H44N6O2	520,35	521
1319		C30H44N6O3	536,35	537
1320		C30H34N6O2	510,27	511
1321		C33H42N6O2	554,34	555
1322		C27H35N7O2	489,29	490
1323		C29H38F3N5O2	545,30	546
1324		C29H39N7O2	517,32	518
1325		C31H37N7O2	539,30	540
1326		C26H33N7O2	475,27	476
1327		C26H37N5O2S	483,27	484

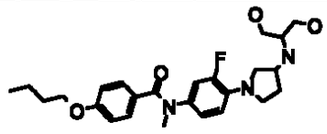
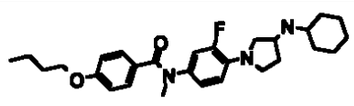
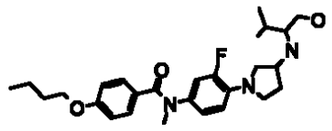
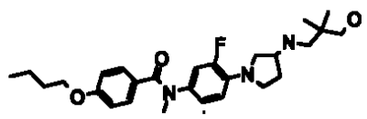
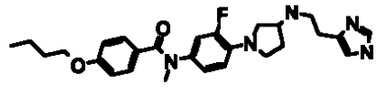
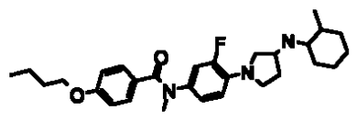
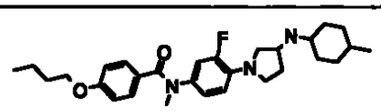
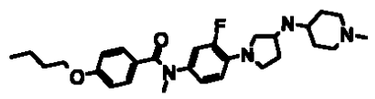
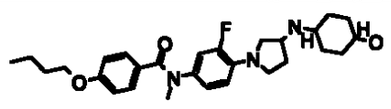
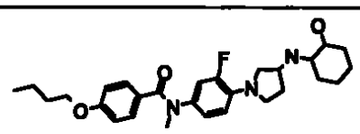
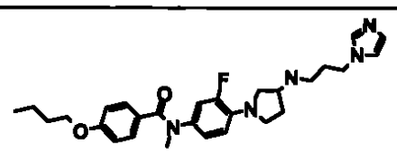
643
694

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1328		C26H35N5O2	449,28	450
1329		C27H35N7O2	489,29	490
1330		C28H41N5O3	495,32	496
1331		C25H31N7O2S	493,23	494
1332		C31H39N5O3	529,30	530
1333		C30H42N6O4	550,33	551
1334		C28H41N5O2	479,33	480
1335		C29H30F2N4O2	504,58	505
1336		C25H32FN3O2	425,25	426
1337		C25H34FN3O2	427,26	428
1338		C24H32FN3O3	429,24	430
1339		C26H34FN3O2	439,26	440

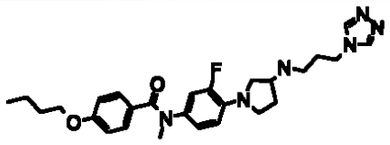
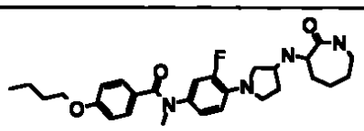
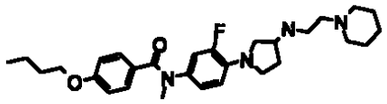
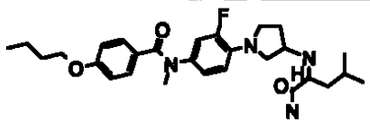
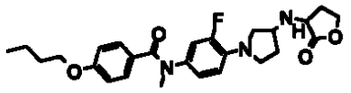
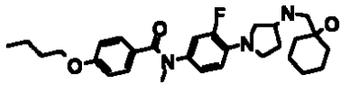
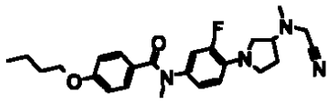
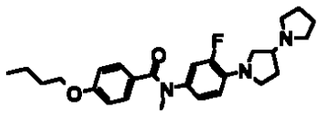
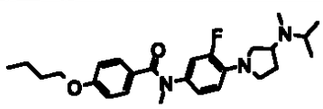
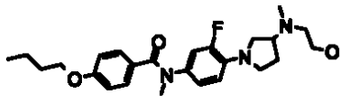
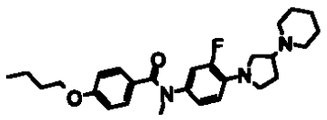
~~644~~ 695

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1340		C26H34FN3O2	439,26	440
1341		C25H34FN3O3	443,26	444
1342		C25H34FN3O3	443,26	444
1343		C25H34FN3O3	443,26	444
1344		C27H36FN3O2	453,28	454
1345		C27H38FN3O2	455,30	456
1346		C27H38FN3O2	455,30	456
1347		C27H38FN3O2	455,30	456
1348		C26H36FN3O3	457,27	458
1349		C26H36FN3O3	457,27	458
1350		C25H34FN3O4	459,25	460

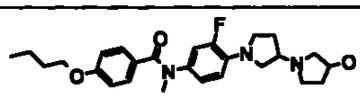
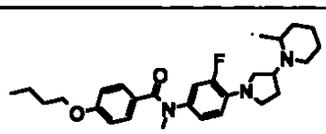
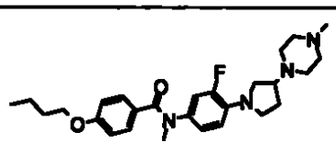
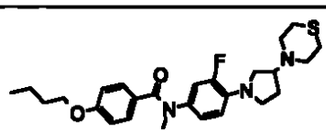
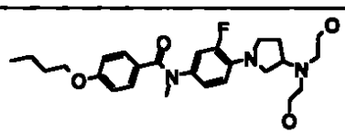
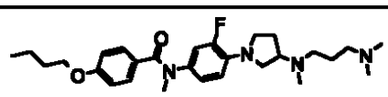
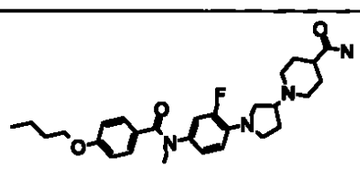
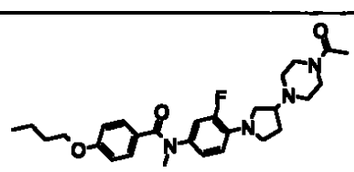
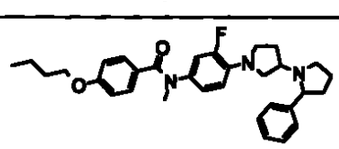
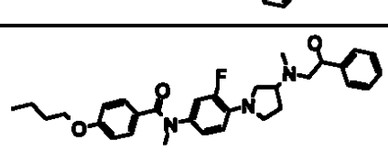
695
696

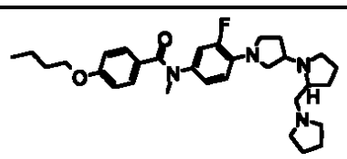
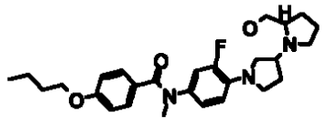
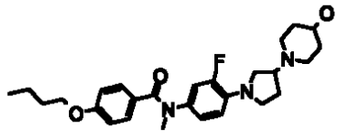
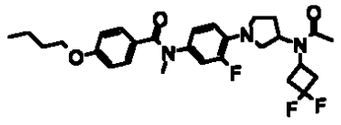
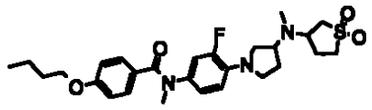
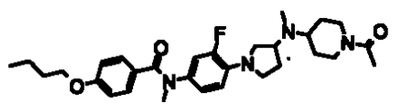
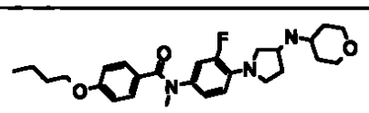
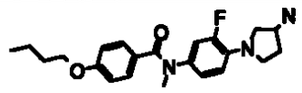
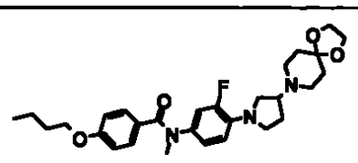
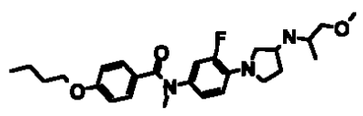
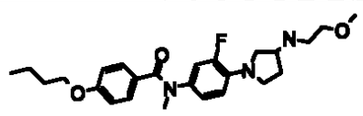
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	M+H+
1351		C25H34FN3O4	459,25	460
1352		C28H38FN3O2	467,30	468
1353		C27H38FN3O3	471,29	472
1354		C27H38FN3O3	471,29	472
1355		C27H34FN5O2	479,27	480
1356		C29H40FN3O2	481,31	482
1357		C29H40FN3O2	481,31	482
1358		C28H39FN4O2	482,31	483
1359		C28H38FN3O3	483,29	484
1360		C28H38FN3O3	483,29	484
1361		C28H36FN5O2	493,29	494

646
697

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1362		C27H35FN6O2	494,28	495
1363		C28H37FN4O3	496,29	497
1364		C29H41FN4O2	496,32	497
1365		C28H39FN4O3	498,30	499
1366		C26H32FN3O4	469,24	470
1367		C29H40FN3O3	497,30	498
1368		C25H31FN4O2	438,24	439
1369		C26H34FN3O2	439,26	440
1370		C26H36FN3O2	441,28	442
1371		C25H34FN3O3	443,26	444
1372		C27H36FN3O2	453,28	454

647
643

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1373		C26H34FN3O3	455,26	456
1374		C28H38FN3O2	467,30	468
1375		C27H37FN4O2	468,29	469
1376		C26H34FN3O2S	471,24	472
1377		C26H36FN3O4	473,27	474
1378		C28H41FN4O2	484,32	485
1379		C28H37FN4O3	496,29	497
1380		C28H37FN4O3	496,29	497
1381		C32H38FN3O2	515,29	516
1382		C31H38FN3O3	519,29	520

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1383		C31H43FN4O2	522,34	523
1384		C27H36FN3O3	469,27	470
1385		C27H36FN3O3	469,27	470
1386		C28H34F3N3O3	517,26	518
1387		C27H36FN3O4S	517,24	518
1388		C30H41FN4O3	524,32	525
1389		C27H36FN3O3	469,27	470
1390		C22H28FN3O2	385,22	386
1391		C29H38FN3O4	511,29	512
1392		C26H36FN3O3	457,27	458
1393		C25H34FN3O3	443,26	444

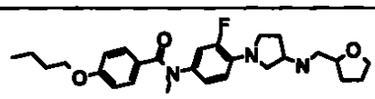
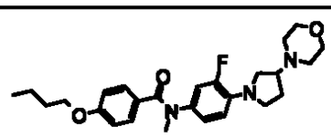
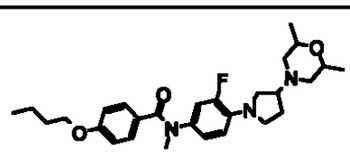
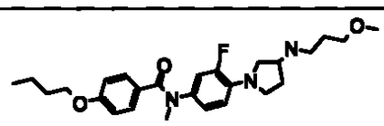
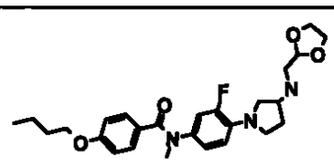
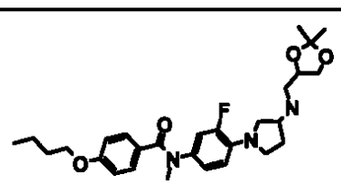
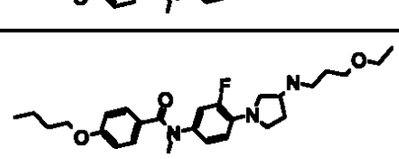
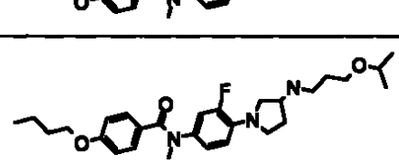
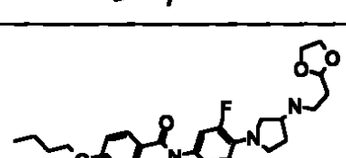
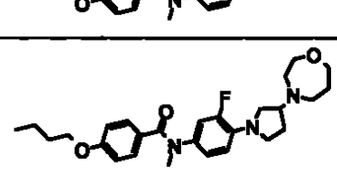
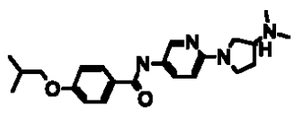
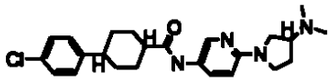
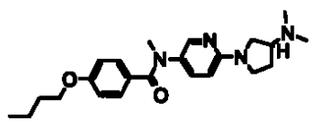
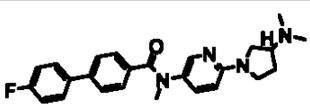
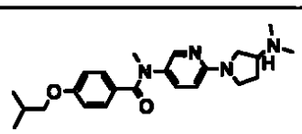
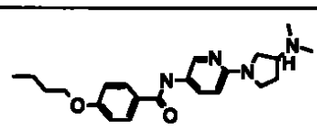
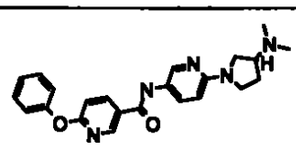
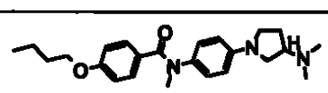
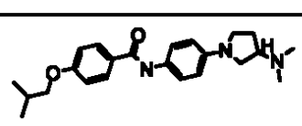
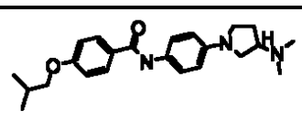
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1394		C27H36FN3O3	469,27	470
1395		C26H34FN3O3	455,26	456
1396		C28H38FN3O3	483,29	484
1397		C26H36FN3O3	457,27	458
1398		C26H34FN3O4	471,25	472
1399		C28H38FN3O4	499,29	500
1400		C27H38FN3O3	471,29	472
1401		C28H40FN3O3	485,30	486
1402		C27H36FN3O4	485,27	486
1403		C27H36FN3O3	469,27	470

Tabla 11

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1404		C22H30N4O2	382,24	383
1405		C24H31ClN4O	426,22	427
1406		C23H32N4O2	396,25	397
1407		C25H27FN4O	418,22	419
1408		C23H32N4O2	396,25	397
1409		C22H30N4O2	382,24	383
1410		C23H25N5O2	403,20	404
1411		C24H33N3O2	395,26	396
1412		C23H31N3O2 (S)-Konfiguration	381,24	382
1413		C23H31N3O2	381,24	382

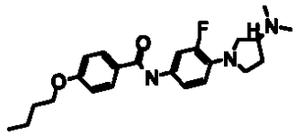
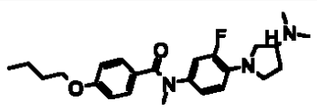
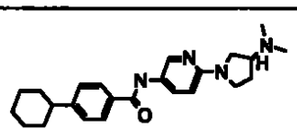
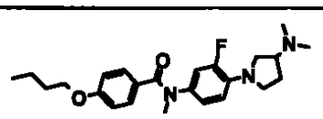
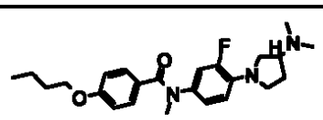
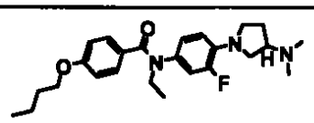
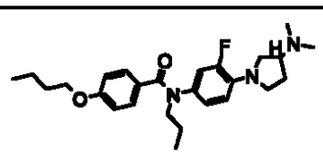
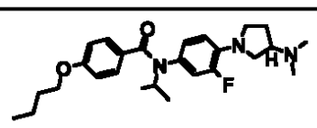
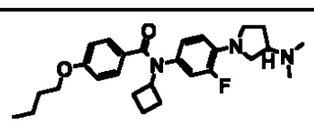
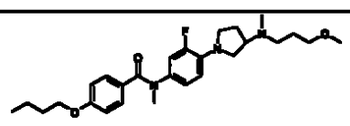
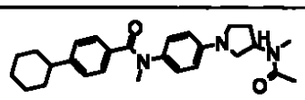
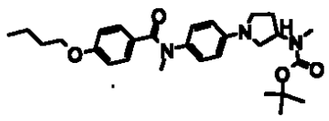
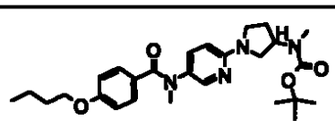
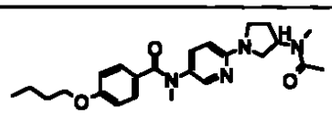
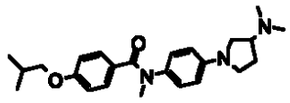
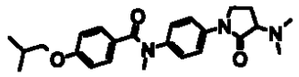
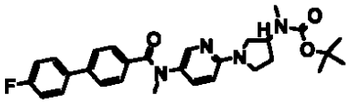
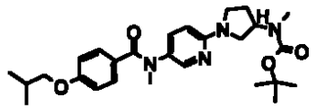
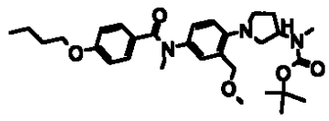
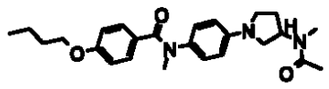
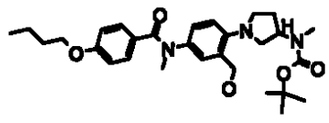
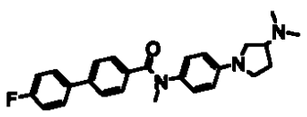
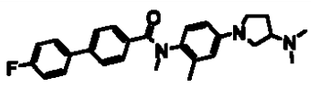
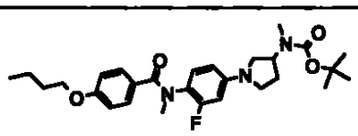
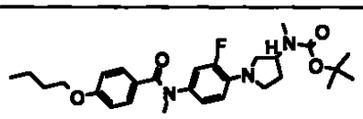
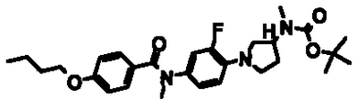
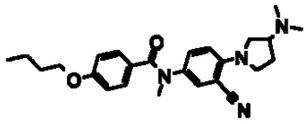
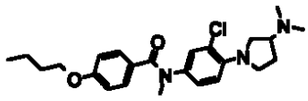
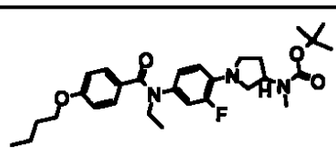
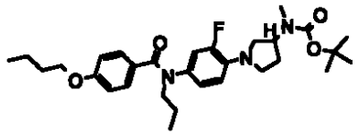
1414		C23H30FN3O2	399,23	400
1415		C24H32FN3O2	413,25	414
1416		C24H32N4O	392,26	393
1417		C24H32FN3O2	413,25	414
1418		C24H32FN3O2 (S)-Konfiguration	413,25	414
1419		C25H34FN3O2	427,26	428
1420		C26H36FN3O2	441,28	442
1421		C26H36FN3O2	441,28	442
1422		C27H36FN3O2	453,28	454
1423		C27H38FN3O3	471,29	472

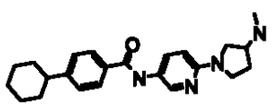
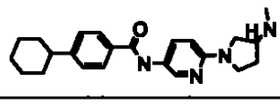
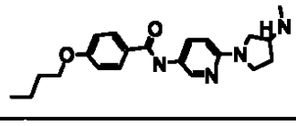
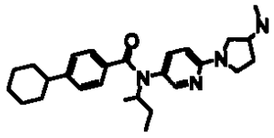
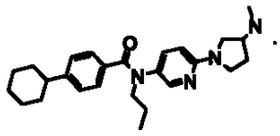
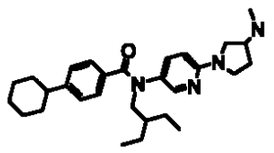
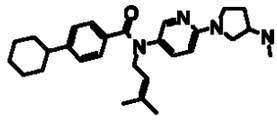
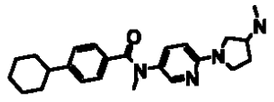
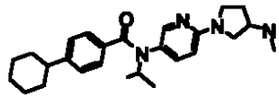
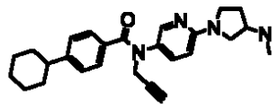
Tabla 12

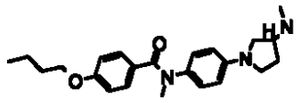
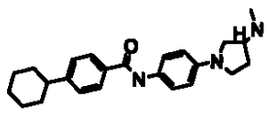
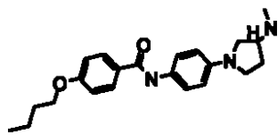
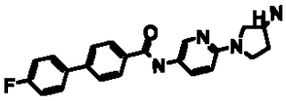
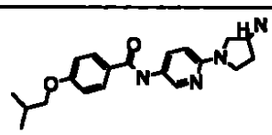
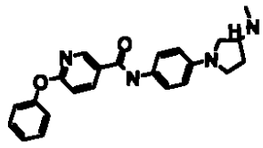
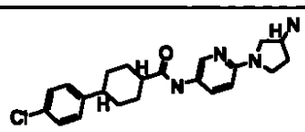
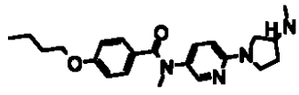
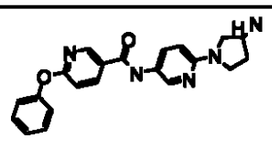
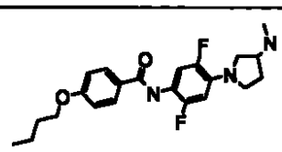
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1424		C27H35N3O2	433,27	434
1425		C28H39N3O4	481,29	482
1426		C27H38N4O4	482,29	483
1427		C24H32N4O3	424,25	425
1428		C24H33N3O2	395,26	396
1429		C24H31N3O3	409,24	410
1430		C29H33FN4O3	504,25	505
1431		C27H38N4O4	482,29	483
1432		C30H43N3O5	525,32	526
1433		C25H33N3O3	423,25	424
1434		C29H41N3O5	511,30	512

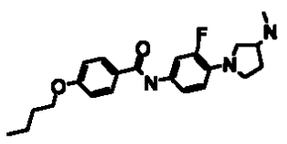
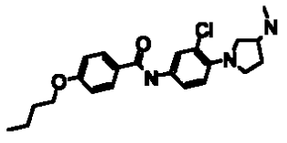
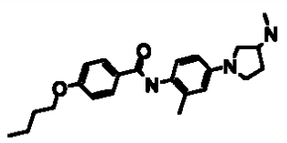
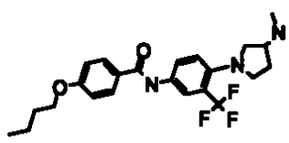
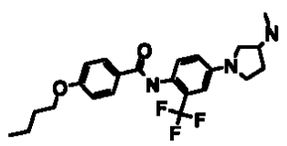
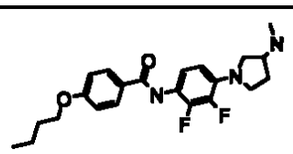
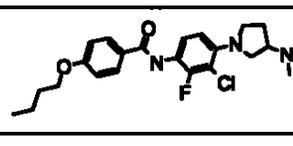
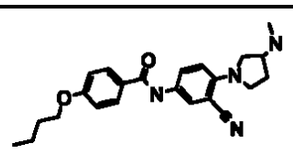
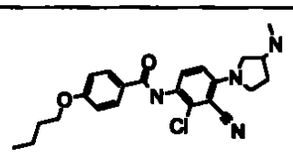
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1435		C26H28FN3O	417,22	418
1436		C27H30FN3O	431,24	432
1437		C28H38FN3O4	499,29	500
1438		C28H38FN3O4	499,29	500
1439		C28H38FN3O4 (S)-Konfiguration	499,29	500
1440		C25H32N4O2	420,25	421
1441		C24H32ClN3O2	429,22	430
1442		C29H40FN3O4	513,30	514
1443		C30H42FN3O4	527,32	528

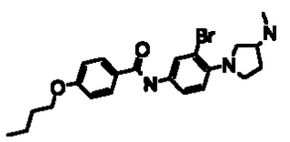
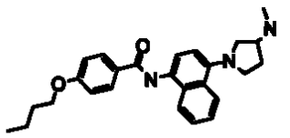
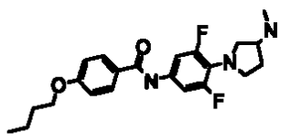
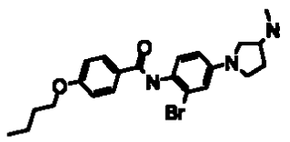
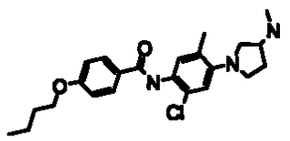
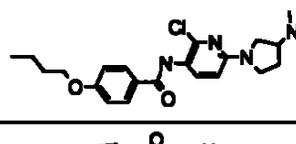
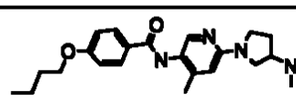
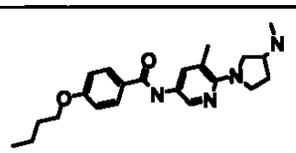
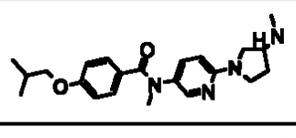
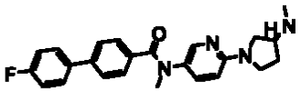
5

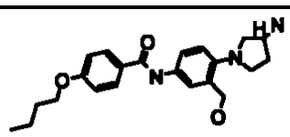
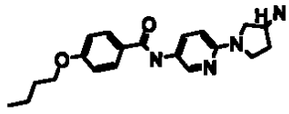
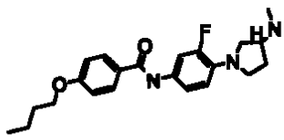
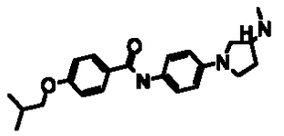
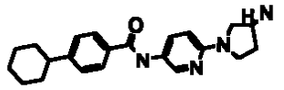
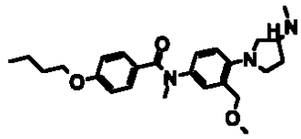
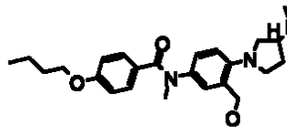
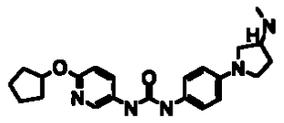
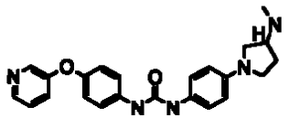
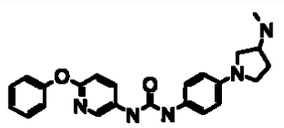
Tabla 13

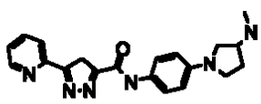
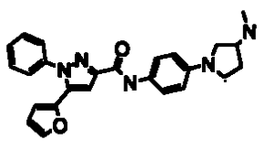
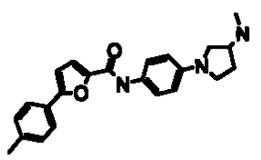
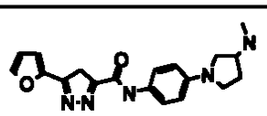
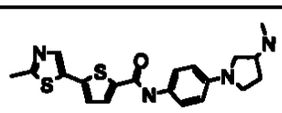
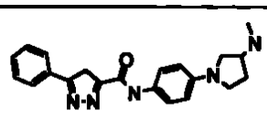
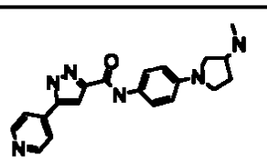
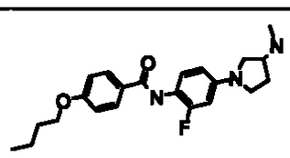
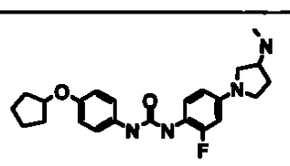
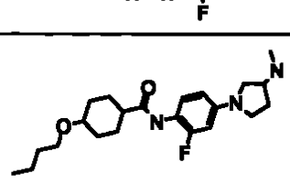
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1444		C23H30N4O	378,24	379
1445		C23H30N4O	378,24	379
1446		C21H28N4O2	368,22	369
1447		C27H38N4O	434,30	435
1448		C26H36N4O	420,29	421
1449		C29H42N4O	462,34	463
1450		C28H38N4O	446,30	447
1451		C24H32N4O	392,26	393
1452		C26H36N4O	420,29	421
1453		C26H32N4O	416,26	417

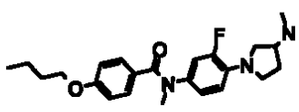
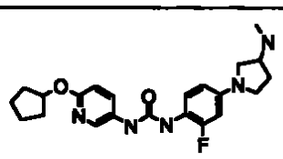
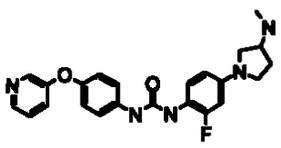
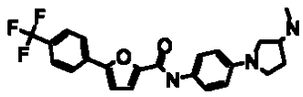
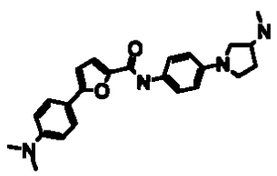
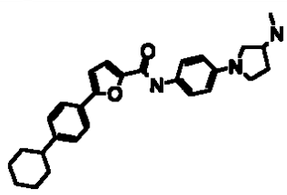
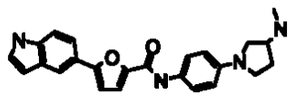
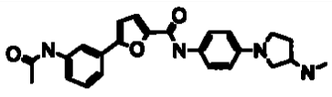
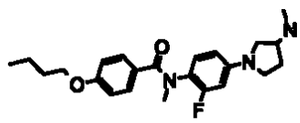
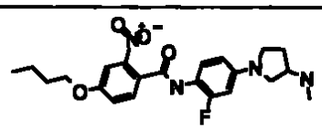
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1454		C23H31N3O2	381,24	382
1455		C24H31N3O	377,25	378
1456		C22H29N3O2	367,23	368
1457		C22H21FN4O	376,17	377
1458		C20H26N4O2	354,21	355
1459		C23H24N4O2	388,19	389
1460		C22H27ClN4O	398,19	399
1461		C22H30N4O2	382,24	383
1462		C21H21N5O2	375,17	376
1463		C22H27F2N3O2	403,21	404

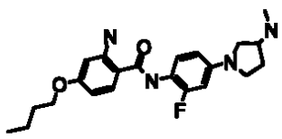
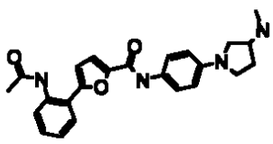
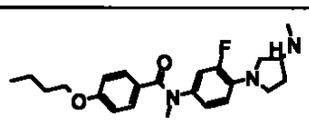
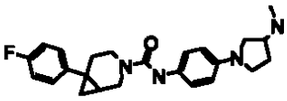
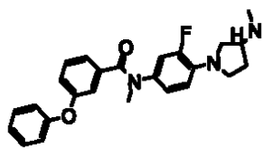
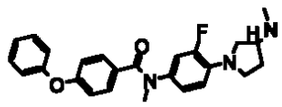
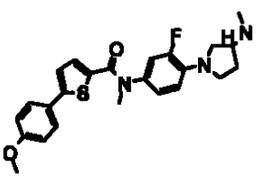
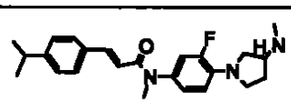
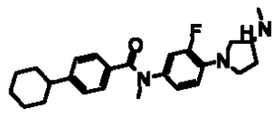
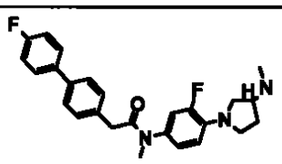
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1464		C22H28FN3O2	385,22	386
1465		C22H28ClN3O2	401,19	402
1466		C23H31N3O2	381,24	382
1467		C23H28F3N3O2	435,21	436
1468		C23H28F3N3O2	435,21	436
1469		C22H27F2N3O2	403,21	404
1470		C22H27ClFN3O2	419,18	420
1471		C23H28N4O2	392,22	393
1472		C23H27ClN4O2	426,18	427

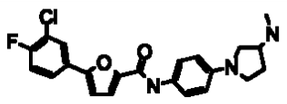
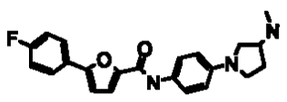
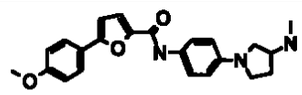
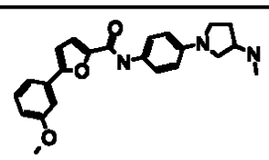
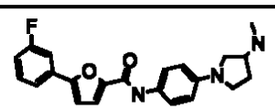
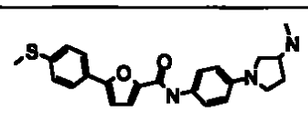
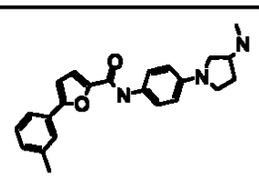
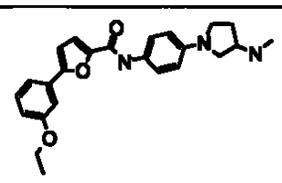
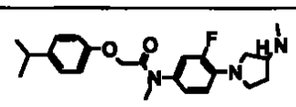
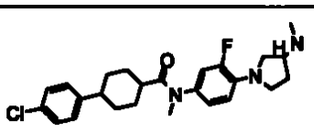
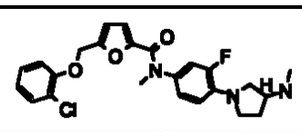
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1473		C22H28BrN3O2	445,14	446
1474		C26H31N3O2	417,24	418
1475		C22H27F2N3O2	403,21	404
1476		C22H28BrN3O2	445,14	446
1477		C23H30ClN3O2	415,20	416
1478		C21H27ClN4O2	402,18	403
1479		C22H30N4O2	382,24	383
1480		C22H30N4O2	382,24	383
1481		C22H30N4O2	382,24	383
1482		C24H25FN4O	404,20	405

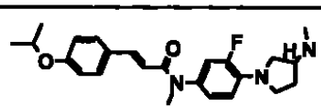
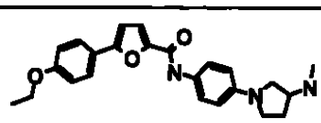
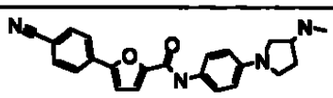
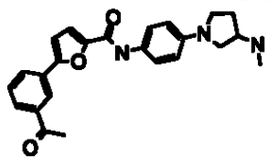
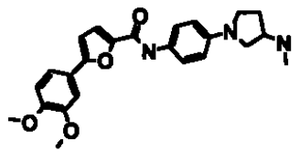
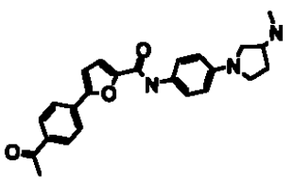
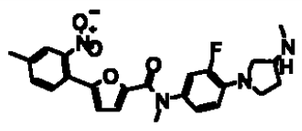
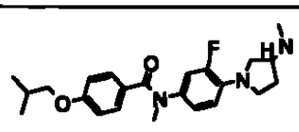
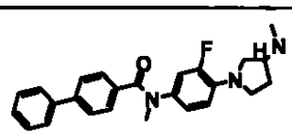
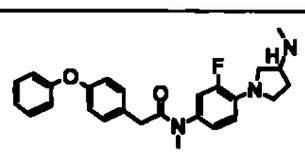
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1483		C22H29N3O3	383,22	384
1484		C20H26N4O2	354,21	355
1485		C22H28FN3O2	385,22	386
1486		C22H29N3O2	367,23	368
1487		C22H28N4O	364,23	365
1488		C25H35N3O3	425,27	426
1489		C24H33N3O3	411,25	412
1490		C22H29N5O2	395,23	396
1491		C23H25N5O2	403,20	404
1492		C23H25N5O2	403,20	404

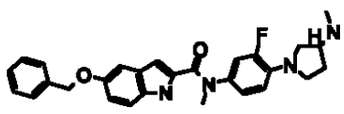
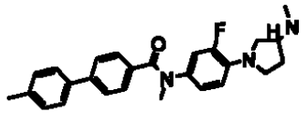
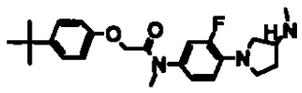
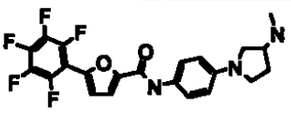
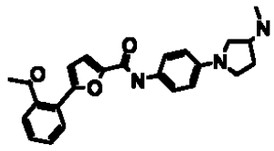
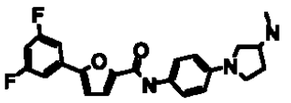
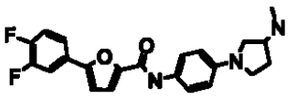
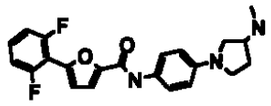
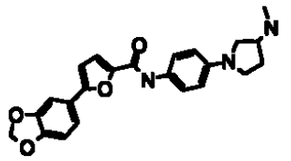
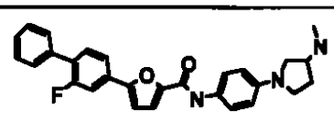
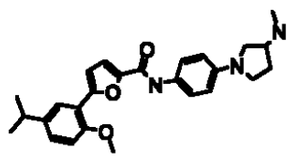
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1493		C20H22N6O	362,19	363
1494		C25H25N5O2	427,20	428
1495		C23H25N3O2	375,20	376
1496		C19H21N5O2	351,17	352
1497		C20H22N4OS2	398,12	399
1498		C21H23N5O	361,19	362
1499		C20H22N6O	362,19	363
1500		C22H28FN3O2	385,22	386
1501		C23H29FN4O2	412,23	413
1502		C22H34FN3O2	391,26	392

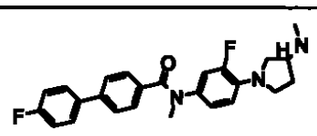
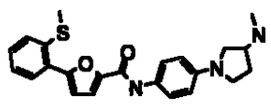
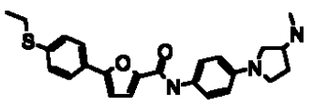
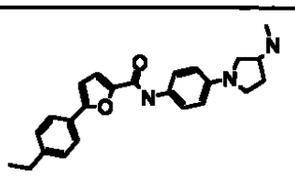
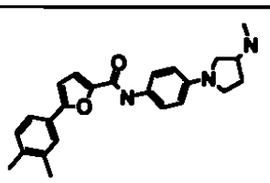
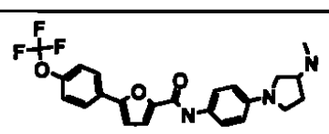
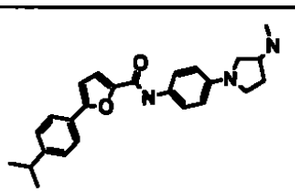
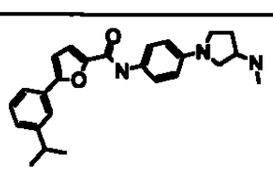
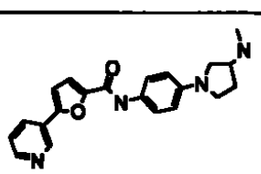
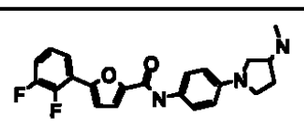
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1503		C23H30FN3O2	399,23	400
1504		C22H28FN5O2	413,22	414
1505		C23H24FN5O2	421,19	422
1506		C23H22F3N3O2	429,17	430
1507		C24H28N4O2	404,22	405
1508		C28H33N3O2	443,26	444
1509		C24H24N4O2	400,19	401
1510		C24H26N4O3	418,20	419
1511		C23H30FN3O2	399,23	400
1512		C22H27FN4O4	430,20	431

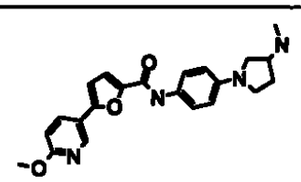
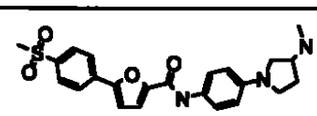
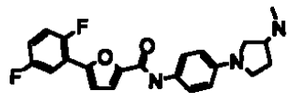
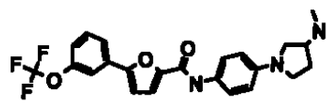
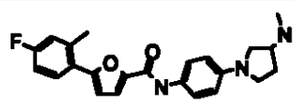
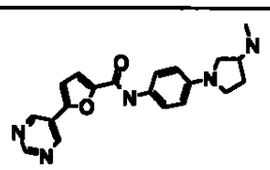
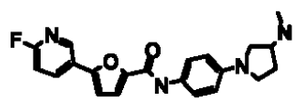
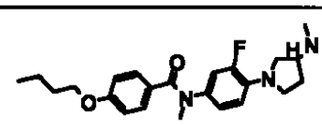
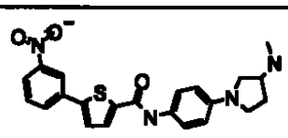
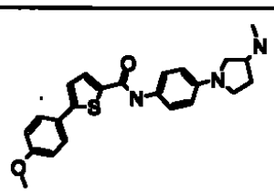
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1513		C22H29FN4O2	400,23	401
1514		C24H26N4O3	418,20	419
1515		C23H30FN3O2	399,23	400
1516		C24H29FN4O	408,23	409
1517		C25H26FN3O2	419,20	420
1518		C25H26FN3O2	419,20	420
1519		C24H26FN3O2S	439,17	440
1520		C24H30FN3O	395,24	396
1521		C25H32FN3O	409,25	410
1522		C26H27F2N3O	435,21	436

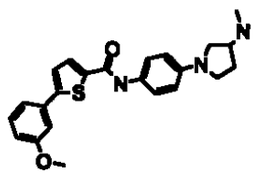
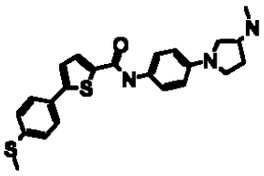
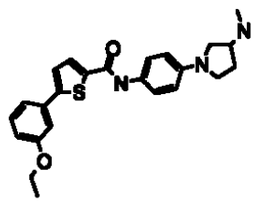
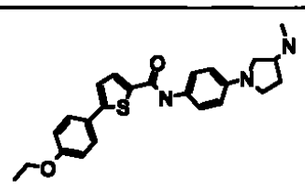
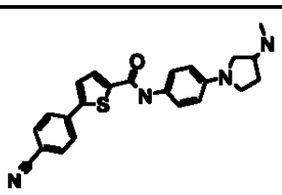
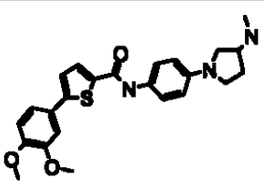
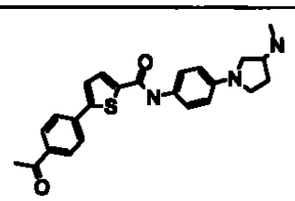
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1523		C22H21ClFN3O2	413,13	414
1524		C22H22FN3O2	379,17	380
1525		C23H25N3O3	391,19	392
1526		C23H25N3O3	391,19	392
1527		C22H22FN3O2	379,17	380
1528		C23H25N3O2S	407,17	408
1529		C23H25N3O2	375,20	376
1530		C24H27N3O3	405,20	406
1531		C23H30FN3O2	399,23	400
1532		C25H31ClFN3O	443,21	444
1533		C24H25ClFN3O3	457,16	458

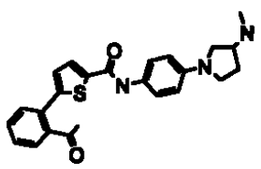
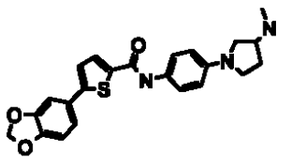
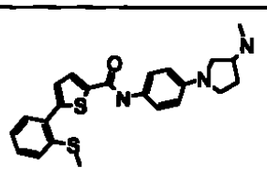
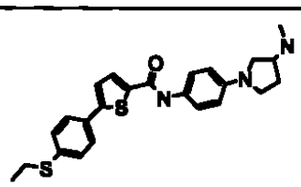
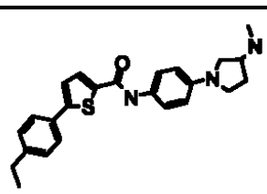
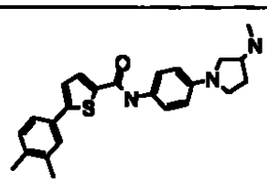
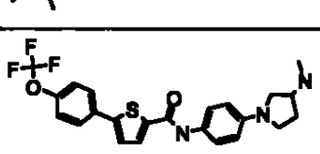
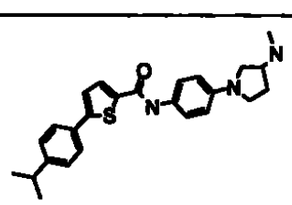
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1534		C24H30FN3O2	411,23	412
1535		C24H27N3O3	405,20	406
1536		C23H22N4O2	386,17	387
1537		C24H25N3O3	403,19	404
1538		C24H27N3O4	421,20	422
1539		C24H25N3O3	403,19	404
1540		C24H25FN4O4	452,19	453
1541		C23H30FN3O2	399,23	400
1542		C25H26FN3O	403,21	404
1543		C26H28FN3O2	433,22	434

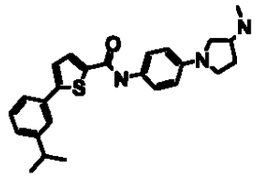
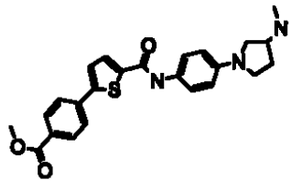
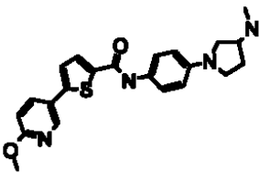
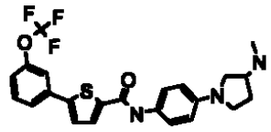
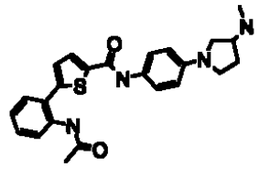
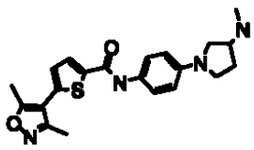
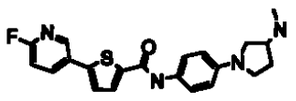
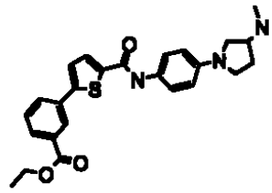
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1544		C28H29FN4O2	472,23	473
1545		C26H28FN3O	417,22	418
1546		C24H32FN3O2	413,25	414
1547		C22H18F5N3O2	451,13	452
1548		C24H25N3O3	403,19	404
1549		C22H21F2N3O2	397,16	398
1550		C22H21F2N3O2	397,16	398
1551		C22H21F2N3O2	397,16	398
1552		C23H23N3O4	405,17	406
1553		C28H26FN3O2	455,20	456
1554		C26H31N3O3	433,24	434

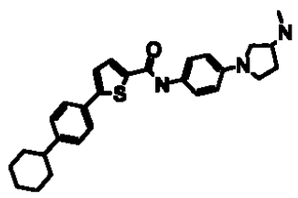
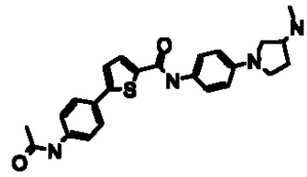
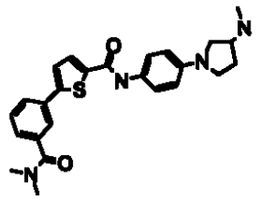
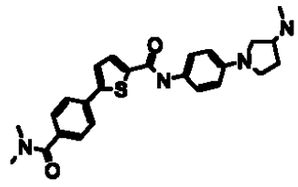
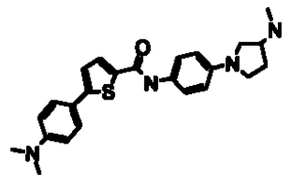
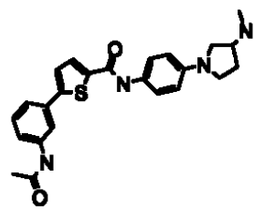
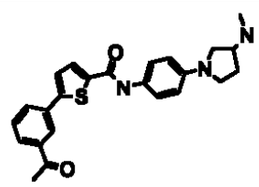
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1555		C25H25F2N3O	421,20	422
1556		C23H25N3O2S	407,17	408
1557		C24H27N3O2S	421,18	422
1558		C24H27N3O2	389,21	390
1559		C24H27N3O2	389,21	390
1560		C23H22F3N3O3	445,16	446
1561		C25H29N3O2	403,23	404
1562		C25H29N3O2	403,23	404
1563		C21H22N4O2	362,17	363
1564		C22H21F2N3O2	397,16	398

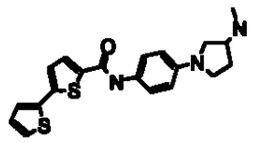
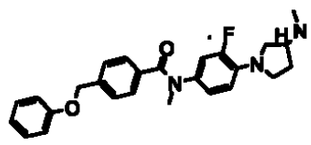
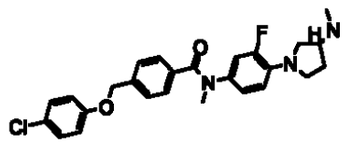
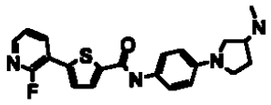
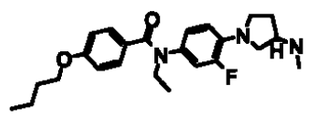
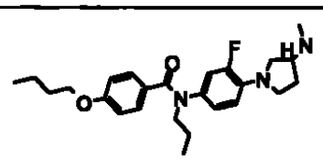
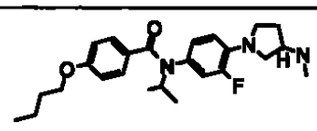
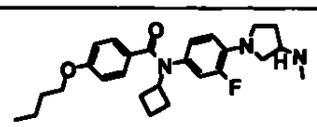
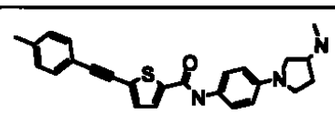
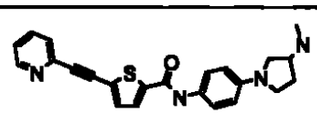
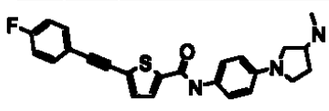
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1565		C22H24N4O3	392,18	393
1566		C23H25N3O4S	439,16	440
1567		C22H21F2N3O2	397,16	398
1568		C23H22F3N3O3	445,16	446
1569		C23H24FN3O2	393,18	394
1570		C20H21N5O2	363,17	364
1571		C21H21FN4O2	380,17	381
1572		C23H30FN3O2	399,23	400
1573		C22H22N4O3S	422,14	423
1574		C23H25N3O2S	407,17	408

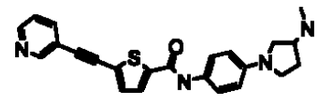
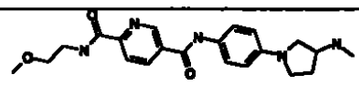
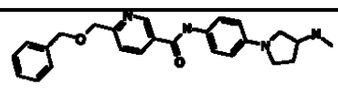
Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1575		C23H25N3O2S	407,17	408
1576		C23H25N3OS2	423,14	424
1577		C24H27N3O2S	421,18	422
1578		C24H27N3O2S	421,18	422
1579		C23H22N4OS	402,15	403
1580		C24H27N3O3S	437,18	438
1581		C24H25N3O2S	419,17	420

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1582		C24H25N3O2S	419,17	420
1583		C23H23N3O3S	421,15	422
1584		C23H25N3OS2	423,14	424
1585		C24H27N3OS2	437,16	438
1586		C24H27N3OS	405,19	406
1587		C24H27N3OS	405,19	406
1588		C23H22F3N3O2S	461,14	462
1589		C25H29N3OS	419,20	420

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1590		C25H29N3OS	419,20	420
1591		C24H25N3O3S	435,16	436
1592		C22H24N4O2S	408,16	409
1593		C23H22F3N3O2S	461,14	462
1594		C24H26N4O2S	434,18	435
1595		C21H24N4O2S	396,16	397
1596		C21H21FN4OS	396,14	397
1597		C25H27N3O3S	449,18	450

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1598		C28H33N3OS	459,23	460
1599		C24H26N4O2S	434,18	435
1600		C25H28N4O2S	448,19	449
1601		C25H28N4O2S	448,19	449
1602		C24H28N4OS	420,20	421
1603		C24H26N4O2S	434,18	435
1604		C24H25N3O2S	419,17	420

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1605		C20H21N3OS2	383,11	384
1606		C26H28FN3O2	433,22	434
1607		C26H27ClFN3O2	467,18	468
1608		C21H21FN4OS	396,14	397
1609		C24H32FN3O2	413,25	414
1610		C25H34FN3O2	427,26	428
1611		C25H34FN3O2	427,26	428
1612		C26H34FN3O2	439,26	440
1613		C25H25N3OS	415,17	416
1614		C23H22N4OS	402,15	403
1615		C24H22FN3OS	419,15	420

Ej. nº	Estructura	Fórmula empírica	Peso molecular monoisotópico	$M+H^+$
1616		C23H22N4OS	402,15	403
1617		C21H27N5O3	397,21	398
1618		C25H28N4O2	416,22	417

Síntesis de las pirrolidinilanilinas necesarias como etapas intermedias

[1-(4-Amino-2-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina
Método C-a

A una solución de 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno (0,52 g) en DMF (5 mL) se añadió lentamente 3-dimetilamino-pirrolidina (0,34 g). Al cabo de 1 hora se añadió acetato de etilo (30 mL) a la mezcla de reacción, y se extrajo con ácido clorhídrico al 10 % (2 x 20 mL). Se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL) la fase acuosa, se ajustó a pH >10 con amoníaco al 10 %, y después se extrajo con acetato de etilo. Se secó con sulfato sódico la solución amarilla, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. Después se disolvió en diclorometano (50 mL) el residuo, se añadió zinc (10 g), y lentamente se añadió gota a gota, enfriando con hielo, ácido acético glacial (5 mL). Se agitó la suspensión durante 15 minutos, se filtró, se lavó con amoníaco al 10 % (2 x 20 mL), y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 239,75 (C12H18ClN3); MS (ESI): 239 (M+H+), 240 (M+H+),

5-Amino-2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo

Según el método C-a se trató dimetilamino-pirrolidina con 2-fluoro-5-nitro--benzonitrilo, y a continuación se redujo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 230,32 (C13H18N4); MS (ESI): 231 (M+H+),

[1-(4-Amino-3-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetilamina

Según el método C-a se trató dimetilamino-pirrolidina con 3-cloro-1-fluoro-4--nitro-benceno y a continuación se redujo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 239,75 (C12H18ClN3); MS (ESI): 239 (M+H+), 240 (M+H+),

[1-(4-Amino-3-metil-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetilamina

Según el método C-a se trató dimetilamino-pirrolidina con 4-fluoro-2-metil-1--nitro-benceno, y a continuación se redujo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 219,33 (C13H21N3); MS (ESI): 220 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Método C-b

A una suspensión de 3,4-difluoro-nitrobenceno (1,59 g) y carbonato potásico (2,8 g) en DMF (10 mL) se añadió lentamente éster t-butílico de ácido (R)-(+)--pirrolidin-3-il-carbámico (1,86 g) versetzt. Transcurridos 10 minutos se añadió acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3 x 50 mL) en un embudo de decantación, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en DMF (10 mL), y se añadió hidruro sódico (0,48 g) versetzt. Transcurridos 15 minutos se añadió yoduro de metilo (1,41 g), enfriando con hielo. Al cabo de 30 minutos se añadió acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3 x 50 mL) en un embudo de decantación, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después se trató la sustancia tal como se ha descrito en el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 309,39 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 310 (M+H+).

De manera análoga se obtuvo éster t-butílico de ácuido (S)-[1-(4-amino-2--fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se alquiló con acetona éster t-butílico de ácido (R)-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-

-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico, según el método N, utilizando triacetoxiborohidruro como agente reductor. Se obtuvo así el producto con peso molecular 351,47 (C19H30FN3O2); MS (ESI): 352 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(2-fluoro-4-ciclobutiloamino-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se alquiló con ciclobutanona éster t-butílico de ácido (R)-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico, según el método N, utilizando triacetoxiborohidruro como agente reductor. Se obtuvo así el producto con peso molecular 363,48 (C20H30FN3O2); MS (ESI): 364 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(2-fluoro-4-metilamino-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató éster t-butílico de ácido (R)-{1-[4-(benciloxicarbonil-metil-amino)-2--fluoro-fenil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico como se ha descrito en el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 323,41 (C17H26FN3O2); MS (ESI): 324 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-{1-[4-(benciloxicarbonil-metil-amino)-2-fluoro-fenil]--pirrolidin-3-il}-metil-carbámico

A una solución de N-(benciloxicarboniloxi)-succinimida (2,49 g) en diclorometano (30 mL) se añadió éster t-butílico de ácido (R)-(+)-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)--pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (0,93 g). Transcurridas 12 horas se lavó con agua (2 x 30 mL), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo fue recristalizado en acetonitrilo. Se disolvió en DMF (10 mL) el producto así obtenido, y se añadió hidruro sódico (0,24 g). Transcurridos 15 minutos se añadió, enfriando con hielo, yoduro de metilo (0,71 g). Al cabo de 15 minutos se añadió acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3 x 30 mL), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 457,55 (C25H32FN3O4); MS (ESI): 458 (M+H+).

(R)-[1-(2-Fluoro-4-metilamino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina

Se trató éster t-butílico de ácido (R)-{1-[4-(benciloxicarbonil-metil-amino)-2-fluoro-fenil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico según el método G, y se metiló según el método M la amina obtenida. A continuación se hidrogenó según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 237,32 (C13H20FN3); MS (ESI): 238 (M+H+).

De manera análoga se puede preparar dimetil-[1-(4-metilamino-fenil)-pirrolidin-3-il]-amina.

2-Dimetilamino-N-[1-(2-fluoro-4-metilamino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida

Se trató según el método G éster t-butílico de ácido (R)-{1-[4-(benciloxicarbonil-metil-amino)-2-fluoro-fenil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico, y se hizo reaccionar con N,N-dimetilglicina, según el método E, la amina obtenida. A continuación se hidrogenó según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 308,40 (C16H25FN4O); MS (ESI): 309 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-b 2,4-difluoro-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido (R)-(+)-pirrolidin-3-il-carbámico, se metiló, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 309,39 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 310 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-naftalen-1-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
Método C-c

A una suspensión de 4-fluoro-1-nitro-naftaleno (1,91 g) y carbonato potásico (2,8 g) en DMF (10 mL) se añadió lentamente éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico (1,86 g). Al cabo de 10 minutos se añadió acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3 x 50 mL) en un embudo de decantación, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después se trató la sustancia como se ha descrito en el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 341,46 (C20H27N3O2); MS (ESI): 342

(M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-3-bromo-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-a 2-bromo-4-fluoro-1-nitro-benceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico y a continuación se redujo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 370,29 (C16H24BrN3O2); MS (ESI): 370 (M+H+), 372 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-3-ciano-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-a 2-ciano-4-fluoro-1-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se redujo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 316,41 (C17H24N4O2); MS (ESI): 317 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(5-amino-6-cloro-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 2-cloro-6-fluoro-3-nitro-piridina con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 326,83 (C15H23ClN4O2); MS (ESI): 326 (M+H+), 327 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2,3-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 2,3,4-trifluoro-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 327,38 (C16H23F2N3O2); MS (ESI): 328 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2-bromo-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-a 3-bromo-4-fluoro-1-nitro-benceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se redujo. Se obtuvo así el producto con peso molecular 370,29 (C16H24BrN3O2); MS (ESI): 370 (M+H+), 372 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 3,4,5-trifluoro-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 327,38 (C16H23F2N3O2); MS (ESI): 328 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(4-amino-2-hidroximetil-fenil)-pirrolidin-3-il]--carbámico

Se trató según el método C-c (2-fluoro-5-nitro-fenil)-metanol con éster t-butílico de ácido (R)-(+)-pirrolidin-3-il-carbámico; y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 307,40 (C16H25N3O3); MS (ESI): 308 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 311,81 (C15H22ClN3O2); MS (ESI): 311 (M+H+), 312 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2,5-difluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 3,4,6-trifluoro-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 327,38 (C16H23F2N3O2); MS (ESI): 328 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2-metil-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 4-fluoro-3-metil-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 291,40 (C16H25N3O2); MS (ESI): 292 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-3-trifluormetil-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil--carbámico

Se trató según el método C-c 4-fluoro-2-trifluormetil-nitrobenceno con éster

t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 345,37 (C16H22F3N3O2); MS (ESI): 346 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil--carbámico

Se trató según el método C-c 2,4-difluoro-3-cloro-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 329,80 (C15H21ClN3O2); MS (ESI): 329 (M+H+), 330 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2-cyano-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 3-ciano-4-fluoro-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 302,38 (C16H22N4O2); MS (ESI): 303 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-5-cloro-2-metil-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil--carbámico

Se trató según el método C-c 1-cloro-5-fluoro-4-metil-2-nitro-benceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 325,84 (C16H24ClN3O2); MS (ESI): 325 (M+H+), 326 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(5-amino-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-b 2-cloro-5-nitro-piridina con ácido (R)-(+)--pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 322,37 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 323 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(5-Amino-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 2-cloro-5-nitro-piridina con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el

producto con peso molecular 322,37 (C16H24FN3O2); MS (ESI): 323 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (R)-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-b 4-fluoro-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido (R)-(+)-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 291,40 (C16H25N3O2); MS (ESI): 292 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil--carbámico

Se trató según el método C-c 4-fluoro-3-trifluorometil-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 345,37 (C16H22F3N3O2); MS (ESI): 346 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(5-amino-4-metil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 306,419 (C16H26N4O2); MS (ESI): 306 (M+H+), 307 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(5-amino-3-metil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-metil--carbámico

Se trató según el método C-c 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 306,419 (C16H26N4O2); MS (ESI): 306 (M+H+), 307 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-2-hidroximetil-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c (2-fluoro-5-nitro-fenil)-metanol con éster t-butílico

de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 321,42 (C17H27N3O3); MS (ESI): 322 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-3-cloro-2-ciano-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil--carbámico

Se trató según el método C-c 2-cloro-6-fluoro-3-nitro-benzonitrilo con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 350,85 (C17H23ClN4O2); MS (ESI): 350 (M+H+), 351 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(4-amino-3-metil-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Se trató según el método C-c 4-fluoro-2-metil-nitrobenceno con éster t-butílico de ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 291,40 (C16H25N3O2); MS (ESI): 292 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido [1-(5-amino-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico

Se trató según el método C-c 2-cloro-5-nitro-piridina con éster t-butílico de ácido (R)-(+)-pirrolidin-3-il-carbámico, y a continuación se hidrogenó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 278,36 (C14H22N4O2); MS (ESI): 279 (M+H+).

5-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamina

Se calentó a 100 °C durante 3 horas una suspensión de 5-bromo-2-nitropiridina (2 g), 3-(dimetilamino)-pirrolidina (1,14 g), (R)-(+)2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'--binaftilo (0,5 g), acetato de paladio(II) (0,09 g), y carbonato de cesio (4,5 g) en tolueno (20 mL). Tras enfriar a temperatura ambiente se extrajo con ácido clorhídrico 1N (2 x 100 mL). Se ajustó con amoníaco la fase acuosa a pH > 10, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después se trató la sustancia como se ha descrito en el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 206,29 (C11H18FN4); MS (ESI): 207 (M+H+).

N-[1-(4-Amino-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida

Se hizo reaccionar trans-N-(4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamidasegún el método C con 4-fluoronitrobenceno, y a continuación se hidrogenó el producto según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 249,32 (C13H19N3O2); MS (ESI): 250 (M+H+).

Trans-N-(4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-N-metil-acetamida

Se añadieron piridina (1,5 g) y anhídrido acético (0.567 g) a éster t-butílico de ácido trans-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (1,0 g, Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2989). Transcurridas 3 horas se eliminarons en alto vacío las porciones volátiles. Se trató el residuo según el método G. Se obtuvo así el producto con peso molecular 158,20 (C7H14N2O2); MS (ESI): 159 (M+H+).

Trans-1-(4-amino-fenil)-4-dimetilamino-pirrolidin-3-ol

Se agitó durante 12 horas con dimetilamina (40% aq., 10 mL) éster t-butílico de ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico (2,0 g, Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2989). Se concentró la mezcla y se distribuyó entre agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se trató el producto bruto según el método G. Se hizo reaccionar la amina obtenida según el método C con 4-fluoronitrobenceno. Se hidrogenó según el método B el nitrocompuesto obtenido. Se obtuvo así el producto con peso molecular 221 (C12H19N3O); MS (ESI): 222 (M+H+).

[1-(4-Amino-fenil)-4-metoxi-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina

De manera alternativa se puede alquilar con yoduro de metilo, según el método F, y después hidrogenarlo según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 235 (C13H21N3O); MS (ESI): 236 (M+H+).

[1-(4-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina

Se hizo reaccionar dimetil-pirrolidin-3-il-amina, según el método C, con 4-fluoronitrobenceno, y a continuación se hidrogenó el producto según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 205,31 (C12H19N3); MS (ESI): 206

(M+H+).

1-(4-Amino-fenil)-3-dimetilamino-pirrolidina-2-ona

Se añadió fosfato trisódico (3,56 g) a una solución de 4-nitroanilina (5,0 g) en acetonitrilo (30 mL), y a 0°C se añadió bromuro de 2-bromo-4-clorobutirilo (11 g). Al cabo de una hora se añadió una solución de hidróxido sódico (3,2 g) en agua (10 mL), y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente. Transcurridas 6 horas se añadió de nuevo la misma cantidad de lejía de sosa, y se dejó reposar durante una noche. Se diluyó con agua la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se calentó a 80°C el producto bruto (0,5 g) con dimetilamina (160 mg) durante 3 horas en tolueno (20 mL). Se diluyó con agua la solución de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se hidrogenó el producto bruto según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 219,29 (C12H17N3O); MS (ESI): 220 (M+H+).

De manera análoga se obtuvo 1-(4-amino-fenil)-3-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-pirrolidin-2-ona.

4-[3-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-pirrolidin-1-il]-fenilamina

Se añadió complejo de borano-THF (1 M en THF, 0,83 mL) a 1-(4-nitro-fenil)-3-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-pirrolidin-2-ona (0,25 g) en THF (10 mL), y se hizo hervir a reflujo durante 3 horas. Terminada la reacción se diluyó con agua, y con ácido clorhídrico (4 N) se ajustó a pH 9-10. La extracción con acetato de etilo, el secado y la concentración de la fase orgánica proporcionaron un producto bruto, que fue hidrogenado según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 257,38 (C16H23N3); MS (ESI): 258 (M+H+).

(R)-1'-(4-Amino-fenil)-[1,3']bipirrolidinil-2-ona

Se trató éster t-butílico de ácido [1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico según el método G. Al producto bruto (1,4 g), disuelto en acetonitrilo (20 mL), se añadieron fosfato trisódico (0,67 g) y cloruro de ácido 4-clorobutírico (1,1 g). Al cabo de 2 horas se añadió hidróxido sódico (0,6 g) en agua (10 mL), y se agitó vigorosamente

la mezcla. Transcurridas 12 horas se añadió de nuevo la misma cantidad de lejía de sosa, y se agitó durante otras 24 horas. Se distribuyó entre agua y acetato de etilo la solución de reacción concentrada, se secó la fase orgánica, y se concentró. Se hidrogenó el residuo según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 245,33 (C14H19N3O); MS (ESI): 246 (M+H+).

[(R)-1-(4-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-amida de ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico

Se trató éster t-butílico de ácido (R)-[1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico según el método G, y se hizo reaccionar según el método E con ácido 1-metil-piperidin-3-carboxílico. A continuación se hidrogenó nuevamente según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 316,45 (C18H28N4O); MS (ESI): 317 (M+H+).

De manera análoga, y empleando N,N-dimetilglicina, se obtuvo (R)-N-[1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-2-dimetilamino-N-metil-acetamida.

N-[(R)-1-(4-Amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida

Se hidrogenó según el método B N-(2-dietilamino-etil)-N-[(R)-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida. Se obtuvo así el producto con peso molecular 318,47 (C18H30N4O); MS (ESI): 319 (M+H+).

N-(2-Dietilamino-etil)-N-[(R)-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida

Se disolvió cloruro de acetilo (2,9 g) en 50 mL de diclorometano seco, se mezcló con 5,3 mL de trietilamina, se añadió N,N-dietil-N'-[(R)-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etan-1,2-diamina (5,8 g), y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación (control mediante LCMS) se añadió agua (10 mL) a la reacción, y se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, se eliminó el disolvente, y se purificó cromatográficamente el producto bruto a través de gel de sílice (diclorometano/metanol 10:1). Se obtuvo así el producto con peso molecular 348,45 (C18H28N4O3); MS (ESI): 349 (M+H+).

N,N-Dietil-N'-[(R)-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-etan-1,2-diamina

Se hizo reaccionar éster t-butílico de ácido (2-dietilamino-etil)-[(R)-1-(4-nitro--fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (7,9 g) con ácido trifluoroacético según el método G. Se obtuvo así el producto con peso molecular 306,41 (C16H26N4O2); MS (ESI): 307 (M+H+).

Ester t-butílico de ácido (2-dietilamino-etil)-[(R)-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

Se disolvió éster t-butílico de ácido [(R)-1-(4-nitro-fenil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (6,0 g) en 50 mL de N,N-dimetilformamida, se añadió hidruro sódico (1,1 g), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se añadió hidrocloruro de cloroetil-dietilamina (4,1 g). Después se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente con exclusión de la humedad. Se desactivó la reacción mediante la adición de agua (50 mL), a continuación se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL), se secaron sobre sulfato magnésico las fases orgánicas reunidas, y se eliminó el disolvente. Se obtuvo así el producto con peso molecular 406,53 (C21H34N4O4); MS (ESI): 407 (M+H+).

[4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-amida de ácido piperidin-4-carboxílico

Se hizo reaccionar según el método E éster mono-t-butílico de ácido piperidin--1,4-dicarboxílico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina, y después se trató el producto según el método G. Se obtuvo así el producto con peso molecular 316,45 (C18H28N4O); MS (ESI): 317 (M+H+).

Síntesis de las aminas necesarias como etapas intermedias

Espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-5-amina

Se hidrogenó a 6 bar una solución de espiro[5-nitro-1,3-benzodioxol-2,1'--ciclopentano] (8,8 g) en metanol (90 mL), en presencia de paladio sobre carbono (al 10%, 0,1 g). Al cabo de 30 minutos a temperatura ambiente se filtró la preparación, y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 191,23 (C11H13NO2); MS(ESI): 192 (M+H+).

Espiro[5-nitro-1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentano]

Se añadió gota a gota una solución de espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentano] (8,5 g) en 20 mL de diclorometano, a 10°C, sobre ácido nítrico al 65% (65 mL). Al cabo de 2 horas a 5-10 °C se diluyó la preparación con agua, se separó la fase orgánica, y se extrajo dos veces con diclorometano la fase acuosa. Se lavaron con agua hasta neutralidad las fases orgánicas reunidas, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron, y se cristalizaron en heptano. Se obtuvo así el producto con peso molecular 221,21 (C11H11NO4); MS(ESI): 222 (M+H+).

Espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentano]

Se calentaron a reflujo pirocatecol (11g) y ciclopentanona (9 mL) en tolueno (150 mL) con ácido p-toluensulfónico (0,18 g), en un separador de agua. Al cabo de 18 horas se concentró la preparación, y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, heptano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvo así el producto con peso molecular 176,22 (C11H12O2); MS(ESI): 177 (M+H+).

5-Cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol

Se añadió butil-litio (al 15% en hexano; 7,6 mL), gota a gota y a -78°C, a una solución de 2-bromo-5-cloropiridina (2,0 g) en dietiléter (50 mL), y al cabo de una hora se añadió gota a gota una solución de N-t-butoxicarbonil-4-piperidinona (2,1 g) en dietiléter (10 mL). Transcurridos 30 minutos se añadió cuidadosamente agua, y se extrajo con acetato de etilo la mezcla. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se trató el residuo según el método G. Se obtuvo así el producto con peso molecular 212,68 (C10H13ClN2O); MS(ESI): 213 (M+H+).

De manera análoga se obtuvieron:
5-Fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol
6-Cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[3,4']bipiridinil-4'-ol.

6-Ciclopentiloxi-piridin-3-ilamina

Se calentó durante 6 horas a 80°C una mezcla de 2-hidroxi-5-nitropiridina (1,4 g), bromuro de ciclopentilo (1,5 g) y carbonato potásico (3 g) en DMF (20 mL). Se

diluyó con agua la mezcla, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo / heptano 1:2). El nitrocompuesto así obtenido fue hidrogenado según el método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 178,24 (C10H14N2O2); MS(ESI): 179 (M+H+).

6-(4-Fluoro-fenil)-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), a 0°C, a dietilzinc (1M en hexano, 19 mL) en diclorometano (100 mL). Al cabo de 20 minutos se añadió diyodometano (3 mL) en diclorometano (10 mL). Después se añadió 4-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (3,0 g) en diclorometano (10 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Tras añadir ácido clorhídrico (1N) se separaron las fases, se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 191,25 (C12H14FN); MS(ESI): 192 (M+H+).

Síntesis de los ácidos carboxílicos necesarios como etapas intermedias

Acido 4-(4-metilpiperidin-1-il)-benzoico

Se calentó a reflujo durante 3 horas 4-(4-metilpiperidin-1-il)-benzonitrilo (1,2 g) junto con hidróxido potásico (0,7 g) en agua (2 mL) y etilenglicol (8 mL). Se diluyó con agua la preparación, se lavó con acetato de etilo, y se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. Se filtró con succión el producto precipitado, se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se cristalizó en dietiléter. Se obtuvo así el producto con peso molecular 219,29 (C13H17NO2); MS(ESI): 220 (M+H+).

4-(4-Metilpiperidin-1-il)-benzonitrilo

Se calentó a 180°C durante 1 hora 4-fluorobenzonitrilo (1,21 g) con 4-metilpiperidina (1,00 g). A continuación se tomó la preparación en acetato de etilo, se lavó con agua, con lejía de sosa 2N y con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se cristalizó en n-pentano. Se obtuvo así el producto con peso molecular 200,29 (C13H16N2); MS(ESI): 201 (M+H+).

Acido 4-butoxi-ciclohexancarboxílico

Se añadió hidruro sódico (2,78 g) a una solución de éster etílico de ácido 4-hidroxi-ciclocarboxílico (10 g) y yoduro de butilo (10,6 g) en DMF, enfriando con hielo y bajo argón (2,78 g). Al cabo de 12 horas se vertió la mezcla sobre hielo (200 g), se extrajo con acetato de etilo (100 mL), y a continuación se lavó con agua (3 x 50 mL). Se concentró la fase orgánica, y se añadieron etanol (50 mL) e hidróxido sódico 5N (30 mL). Se calentó la solución durante 4 horas a 60 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente se ajustó con ácido clorhídrico 2N a pH < 2, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó con sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 200,28 (C11H20O3); MS (ESI): 201 (M+H+).

Acido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Se disolvió éster metílico de ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (217 mg) en 4 mL de metanol, y se saponificó con 2 mL de lejía de sosa 2N. Tras acidificar con 4 mL de ácido clorhídrico 2N se filtró el precipitado resultante, se tomó en 5 mL de acetato de etilo, y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 203,2 (C10H9N3O2); MS (ESI): 204 (M+H+).

Ester metílico de ácido 1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Se disolvió bencilazida (266 mg), junto con ascorbato sódico (20 mg) y sulfato de cobre (5 mg), en 8 mL de mezcla de disolventes (*t*-butanol/agua 3:1), y se añadió éster metílico de ácido propiónico (336 mg). Se agitó la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco, que se filtró con succión a través de una frita, y se secó a continuación. Se obtuvo así el producto con peso molecular 217,23 (C11H11N3O2); MS (ESI): 218 (M+H+).

De manera análoga se preparó ácido 1-bifenil-4-il-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico a partir de 4-etinilbifenilo y azidoacetato de etilo.

Acido 1-butil-1H-indol-5-carboxílico

Se añadió hidruro sódico (al 50% en aceite, 1,4 g) a éster metílico de ácido

1H-indol-5-carboxílico (5,0 g) en DMF (100 mL), y una vez terminado el desprendimiento de gas se añadió brombutano (3,9 g). Al cabo de 12 horas se diluyó con acetato de etilo la solución de reacción, y se lavó tres veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente acetato de etilo / heptano 1:6). Se disolvió en metanol (10 mL) el éster obtenido, y se hizo hervir a reflujo durante 12 horas con hidróxido sódico (0,6 g) en agua (10 mL). Se diluyó con agua la mezcla, y se acidificó con ácido clorhídrico, seguido de una extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 217,27 (C13H15NO2); MS (ESI): 218 (M+H+).

Acido 3'-acetilamino-bifenil-4-carboxílico

Se añadieron piridina (0,7 g) y anhídrido acético (180 mg) a ácido 3'-amino--bifenil-4-carboxílico (0,2 g), y al cabo de 14 horas se eliminaron las porciones volátiles. Se tomó el residuo en lejía de sosa (2N), y se lavó con dietiléter. Se acidificó con ácido clorhídrico la fase acuosa, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 255,28 (C15H13NO3); MS (ESI): 256 (M+H+).

Acido 3'-isobutirilamino-bifenil-4-carboxílico

Se añadieron carbonato potásico (121 mg) y cloruro de isobutirilo (94 mg) a ácido 3'-amino-bifenil-4-carboxílico (0,2 g) en diclorometano. Al cabo de 12 horas se diluyó la mezcla con lejía de sosa, y se lavó con dietiléter.

Se acidificó con ácido clorhídrico la fase acuosa, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvo así el producto con peso molecular 283,33 (C17H17NO3); MS (ESI): 284 (M+H+).

Acido 5-butoxi-piridin-2-carboxílico

Se agregó hidruro sódico (al 50% en aceite, 250 mg) a éster benzhidrílico de ácido 5-hidroxi-piridin-2-carboxílico (2,0 g) disuelto en DMF (20 mL), y una vez terminado el desprendimiento de gas se añadió 1-bromobutano (0,72 g). Se calentó la mezcla durante 6 horas a 90 °C. Se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se

secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se hidrogenó el residuo de manera análoga al método B. Se obtuvo así el producto con peso molecular 195,22 (C10H13NO3); MS (ESI): 196 (M+H+).

Acido 4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-carboxílico

Se calentó a 80°C durante una hora éster benzhidrílico de ácido 5-trifluorometansulfoniloxi-piridin-2-carboxílico (3,0 g) junto con 4-metilpiperidina (1,4 g). Se purificó directamente mediante HPLC preparativa la mezcla de reacción, y a continuación se hidrogenó de manera análoga al método. Se obtuvo así el producto con peso molecular 220,27 (C12H16N2O2); MS (ESI): 221 (M+H+).

Acido N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-tereftalámico
Método P-a

Se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente éster metílico de ácido N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-tereftalámico (1,7 g) disuelto en metanol (20 mL) junto con lejía de sosa (2N, 15 mL). Si la reacción no fuese completa, se puede calentar también a reflujo. Se eliminó por destilación el disolvente orgánico, y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico. Se filtró con succión el precipitado formado, y se secó. Se obtuvo así el producto con peso molecular 353,42 (C20H23N3O3); MS (ESI): 354 (M+H+).

Ester metílico de ácido N-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-tereftalámico

Se hizo reaccionar [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina según el método E con monoéster metílico de ácido tereftalálico. Se obtuvo así el producto con peso molecular 367,45 (C21H25N3O3); MS (ESI): 368 (M+H+).

Acido 4-(ciclopentancarbonil-metil-amino)-benzoico

Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 4-metilamino-benzoico, según el método E, con ácido ciclopentancarboxílico, y después se saponificó según el método P-a. Se obtuvo así el producto con peso molecular 247,30 (C14H17NO3); MS (ESI): 248 (M+H+).

De manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ácido 4-(ciclopentancarbonil-amino)-3-metoxi-benzoico
Ácido 2-cloro-4-(ciclopentancarbonil-amino)-benzoico
Ácido 2-fluoro-4-(ciclopentancarbonil-amino)-benzoico
Ácido 4-(ciclopentancarbonil-amino)-3-metil-benzoico
Ácido 4-(ciclopentancarbonil-amino)-benzoico
Ácido 4-(ciclopentancarbonil-amino)-3-trifluorometoxi-benzoico
Ácido 3-cloro-4-(ciclopentancarbonil-amino)-benzoico
Ácido 5-cloro-4-(ciclopentancarbonil-amino)-2-metoxi-benzoico
Ácido 4-[(ciclohex-1-encarbonil)-amino]-benzoico
Ácido 4-[(ciclopent-1-encarbonil)-amino]-benzoico

Ácido 3-fluoro-4-(1-metil-butoxi)-benzoico

A una solución de 1,36 g de NaOH y 1,6 g de bromo en 6,8 mL de agua se añadió gota a gota una solución de 0,449 g de 1-[3-fluoro-4-(1-metil-butoxi)-fenil]-etanona en 6,8 mL de dioxano. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se calentó durante 1 hora a 50 °C. Se destruyó el exceso de bromo añadiendo una solución de disulfito sódico, y a continuación se vertió la solución en ácido clorhídrico al 25%, y se agitó durante 20 minutos. Se extrajo con acetato de etilo la solución. Se secaron sobre sulfato sódico las fases orgánicas reunidas, se concentraron en vacío, y se purificaron mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 226,1 (C12H15FO3); MS (ESI): 227 (M+H+).

1-[3-Fluoro-4-(1-metil-butoxi)-fenil]-etanona

A una solución de 0,176 g de 2-pentanol en 2 mL de DMF se añadieron 0,058 g de NaH; y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadieron 0,312 g de 3,4-difluoracetofenona, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se tomó en acetato de etilo la solución de reacción, y se lavó dos veces con agua. Se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, y se concentró en vacío. El compuesto obtenido fue hecho reaccionar ulteriormente sin más purificación.

De manera análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

Acido 4-ciclobutoxi-3-fluoro-benzoico
Acido 3-fluoro-4-(2-metil-ciclopropilmetoxi)-benzoico
Acido 4-(2-ciclopropil-etoxi)-3-fluoro-benzoico
Acido 3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-3-iloxi)-benzoico
Acido 4-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-3-fluoro-benzoico
Acido 3-fluoro-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-benzoico
Acido 4-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-3-fluoro-benzoico
Acido 3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-benzoico

Acido 4-(2,4-Difluorfenoxi)-benzoico

Se añadieron 0,518 g de hidróxido potásico a una solución de 0,428 g de éster etílico de ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)-benzoico en 2 mL de THF / agua (1:1). Se calentó la solución durante 6 horas a 110 °C. A continuación se eliminó en vacío el THF, se liofilizó la fase acuosa, y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 250,04 ($C_{13}H_8F_2O_3$); MS (ESI): 251 (M+H+).

Ester etílico de ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)-benzoico

Se añadieron 0,018 g de NaH a una solución de 0,1 g de 2,4-difluorofenol en 0,5 mL de DMF. Se agitó la reacción durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron gota a gota 0,129 g de éster etílico de ácido 4-fluorobenzoico en 0,5 mL de DMF. Se calentó la reacción a 110 °C durante una noche. Tras enfriar se concentró en vacío, y se tomó el residuo en acetato de etilo / agua. Se lavó tres veces con agua la fase en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se concentró en vacío, y se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 278,08 ($C_{15}H_{12}F_2O_3$); MS (ESI): 279 (M+H+).

Se hizo reaccionar según el método E-b ácido 4-(2,4-difluorofenoxi)-benzoico con [1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina. Se obtuvo así el producto con peso molecular 437,19 ($C_{25}H_{25}F_2N_3O_2$); MS (ESI): 438 (M+H+) como hidrotrifluoroacetato.

Acido 4-butoxi-3-metoxi-benzoico

Se alquiló con bromobutano, según el método H, el éster metílico de ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzoico, y después se saponificó según el método P-a. Se obtuvo así el producto con peso molecular 224,26 (C12H16O4); MS (ESI): 225 (M+H+).

De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 4-butoxi-3,5-dicloro-benzoico
Acido 4-butoxi-3-nitro-benzoico
Acido 4-butoxi-3-cloro-benzoico
Acido 4-butoxi-3,5-dimetil-benzoico
Acido 4-butoxi-2,3-dicloro-5-metoxi-benzoico
Acido 4-butoxi-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoico
Acido 4-butoxi-3-fluoro-benzoico
Acido 3-acetil-4-butoxi-benzoico
Acido 2,4-dibutoxi-benzoico
Acido 4-butoxi-2-cloro-benzoico

Acido 4-propoximetil-benzoico

Se añadió cuidadosamente hidruro sódico (al 50% en aceite; 0,42 g) a una solución de propanol (0,6 g) en DMF (8 mL). Una vez terminado el desprendimiento de gas se añadió éster metílico de ácido 4-bromometil-benzoico (1,0 g). Al cabo de 4 horas se distribuyó la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentró. Se saponificó el residuo según el método P-a. Se obtuvo así el producto con peso molecular 194,23 (C11H14O3); MS (ESI): 195 (M+H+).

De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 4-etoximetil-benzoico
Acido 4-butoximetil-benzoico
Acido 4-isobutoximetil-benzoico
Acido 4-fenoximetil-benzoico
Acido 4-(piridin-3-iloximetil)-benzoico
Acido 4-(piridin-2-iloximetil)-benzoico

Acido 4-bencimidazol-1-ilmetil-benzoico
Acido 4-indol-1-ilmetil-benzoico
Acido 4-fenilsulfanilmetil-benzoico
Acido 4-(pirimidin-2-ilsulfanilmetil)-benzoico
Acido 4-(piridin-2-ilsulfanilmetil)-benzoico
Acido 4-(2-ciano-fenoximetil)-benzoico
Acido 4-(2-cloro-fenoximetil)-benzoico
Acido 4-ciclobutoximetil-benzoico
Acido 4-ciclopentiloximetil-benzoico
Acido 4-ciclohexiloximetil-benzoico
Acido 4-sec-butoximetil-benzoico
Acido 4-pentoximetil-benzoico

Acido 4-(3-oxo-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-ciclopentapirazol-2-il)-benzoico

Se hizo hervir a reflujo durante 12 horas una solución de ácido 4-hidrazinobenzoico (0,3 g), 2-oxociclopentancarboxilato de etilo (0,31 g) y ácido p-toluensulfónico (340 mg) en etanol (12 mL). Mediante HPLC preparativa se purificó la solución de reacción concentrada. El producto de reacción aislado (como éster etílico) fue saponificado según el método P-a. Se obtuvo así el producto con peso molecular 244,25 (C13H12N2O3); MS (ESI): 245 (M+H+).

Acido 4-butoxi-2-metoxi-benzoico

Se aqluiló 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído, según el método H, con 1-bromobutano. Se añadieron dihidrogenofosfato sódico (14,4 g) y ácido sulfúrico 82,4 ml) al aldehído obtenido (6,4 g), en dioxano (100 mL), y se enfrió la solución a 10°C. Se añadió una solución de clorito sódico (3,61 g) en agua (100 mL), de manera tal que la temperatura no sobrepasó 10°C. 15 minutos después de terminada la adición se añadió sulfito sódico (4,6 g). Al cabo de otros 15 minutos se ajustó con ácido clorhídrico a un valor de pH 2, y se eliminó el dioxano en un evaporador rotatorio. Se extrajo con acetato de etilo la fase acuosa. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Se obtuvo así el producto con peso molecular 224,26 (C12H16O4); MS (ESI): 225 (M+H+).

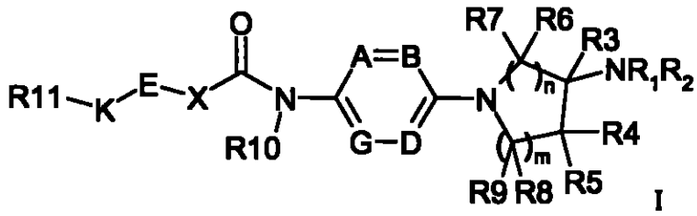
Como subproducto se formó ácido 4-butoxi-5-cloro-2-metoxi-benzoico.

Acido 4-(1-propoxi-etil)-benzoico

Se añadió yoduro de propilo (3,8 g) a éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-etil)--benzoico (2,0 g), disuelto en DMF (30 mL), y después se añadió hidruro sódico (al 50% en aceite, 0,53 g). Una vez terminada la reacción exotérmica se agitó aún una hora más, y después se añadió cuidadosamente agua a la mezcla. Se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico la fase orgánica, se filtró y se concentró. El residuo fue saponificado segú el método P-a. Se obtuvo así el producto con peso molecular 208,26 (C12H16O3); MS (ESI): 209 (M+H+).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I,



I

en la cual

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), ariloxi-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquenilo C_2-C_8), CO-(alquinilo C_2-C_8), COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(alquil C_1-C_4)-S(O)$_p$-(alquilo C_1-C_4), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;

o vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p vale 0, 1, 2;

q, r, s valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre entalten y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

o bien

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), COO(R80), CON(R81)(R93), N(R82)(R83), anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, Oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, (alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$ (R39), $CO(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$ (R41) y COOH;

G29
748

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2;

o bien

R34, R35, R37, R38 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R34 y R35 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), OH, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4);

R80, R81, R93 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R82, R83 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

o bien

R82 y R83 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones, que además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo;

R3 significa H, alquilo C_1-C_6;

R4, R5 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6);

R6, R7, R8, R9
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8,

o bien

R6 y R7, R8 y R9
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente, oxo;

n, m valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2;

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí N, C(R42);
o bien
los grupos A y B o los grupos D y G son en cada caso C(R42) y forman juntos un radical carbocíclico oder heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, de manera tal que se origina en conjunto un sistema bicíclico;

R42 significa H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51), -$(CR84R85)_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47, R49

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R43 y R44, R45 y R46

significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

R84, R85 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R86 significa H, alquilo C_1-C_8, Aril;

x vale 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6;

X significa N(R52), O, un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, CO, C≡C, un grupo de fórmula -$(CR87R88)_Y$-, en la cual uno o más grupos -(CR87R88)- pueden haber sido reemplazados por Y, originándose un radical químicamente con sentido;

Y significa O, S, N(R89);

R52, R53, R54, R55, R56

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R87, R88 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, pudiendo tener R87 y R88 en los grupos "y", en cada caso, los mismos significados o significados diferentes;

y vale 2, 3, 4, 5, 6;

R89 significa H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica, bivalente, de 3-14 eslabones y con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65) y que puede ser mono- o bicíclica;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

o bien
R57 y R58, R59 y R60
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), . $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C=C, un grupo de fórmula $-(CR90R91)_z-$, en donde uno o varios grupos -(CR90R91)- pueden haber sido reemplazados por Z, originándose un radical químicamente con sentido;

v vale 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la cual

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), ariloxi-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-$(CH_2)_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquenilo C_2-C_8), CO-(alquinilo C_2-C_8), COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(alquilo C_1-C_4)-$S(O)_p$-(alquilo C_1-C_4), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;

o vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p vale 0, 1, 2;

q, r, s valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

703
754

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$ (R39), $CO(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$(R41) y COOH;

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R34 y R35 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido opcionalmente con 1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí cicloalquilo C_3-C_8, un

sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está sustituido con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R3 significa H, alquilo C_1-C_6;

R4, R5 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6);

R6, R7, R8, R9 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

R6 y R7, R8 y R9 significan, de manera independiente entre sí, y opcionalmente, oxo;

n, m valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2;

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N, C(R42);

R42 significa H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, O-(cicloalqeunilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

705
756

R43, R44, R45, R46, R47, R49
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

R43 y R44, R45 y R46
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, arilo;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6;

X significa N(R52), O, un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica, bivalente, de 3-8 eslabones, con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que puede portar sustituyentes opcionales del grupo de H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalqeunilo C_3-C_8, O-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-aril, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COOH, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65), y que puede ser mono- o bicíclica;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R57 y R58, R59 y R60
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que,

además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C;

v vale 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8);

R72 y R73, R76 y R77
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre; o bien

E, K y R11 forman juntos un triciclo, pudiendo los anillos, de manera independiente entre sí, ser saturados, parcialmente saturados o insaturados, y pudiendo contener en cada caso 3 – 8 átomos en el anillo;

y sus sales fisiológicamente tolerables.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2,

en la cual:

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-$(CH_2)_o$-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(alquil C_1-C_4)-$S(O)_p$-(alquilo C_1-C_4), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;

o vale 0, 1, 2, 3, 4;

p vale 0, 1, 2;

q, r, s valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2, 3;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituuidio con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, CF_3, CN, oxo, O-(C_1-C_6)-alquil, alquilo C_1-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))$_t$ (R39), CO(C(R37)(R38))$_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40) y S(O)$_u$(R41);

t vale 0, 1, 2, 3, 4;

u vale 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R34 y R35 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre y que opcional puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener otro heteroátomo del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R3 significa H, alquilo C_1-C_6;

R4, R5 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-CO(alquilo C_1-C_6);

R6, R7, R8, R9
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R6 y R7, R8 y R9
significan, de manera independiente entre sí, y opcionalmente, oxo;

n, m valen, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2;

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N, C(R42);

R42 significa H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, (alquilen C_0-C_2)-arilo, O-(alquilen C_0-C_2)-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO_2(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo alquilo C_1-C_8;

R43 y R44, R45 y R46
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8;

X significa N(R52), O, un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica, bivalente, de 3-8 eslabones con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, CF_3, NO_2, OH, CN, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, COO-(alquilo C_1-C_6), CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65), y puede ser mono- o bicíclica;

R57, R58, R59, R60, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R57 y R58, R59 y R60
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, CH_2O, N(R66), $(C(R69)(R70))_v$, C≡C;

v vale 1, 2;

R66, R68, R69, R70

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, NO_2, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R72 y R73, R76 y R77

significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre.

4. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N ó C(R42), y el número total de átomos de nitrógeno en este anillo asciende a 0-2.

5. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque

n vale 1 y

m vale 1 ó 2.

6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la cual:

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4), COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillio mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, CF_3, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3;

o vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r valen, de manera independiente entre sí, 1, 2, 3;

s vale 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un anillo de fenilo que puede contener 0-1 átomos de nitrógeno;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

o bien

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el

713
764

átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener otro heteroátomo del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), COO(R80), CON(R81)(R82), anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S y el anillo de 3-12 puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, (alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$ (R39), $CO(C(R37)(R38))_t$ (R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$(R41);

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R34 y R35 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además de átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí cicloalquilo C_3-C_8, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que contiene 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), OH, (alcoxi C_1-C_4)-(C_1-C_4)-alquil;

R80, R81 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R3 significa H, alquilo C_1-C_6;

R4, R5 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6, OH, O-(alquilo C_1-C_6)l, O-CO(alquilo C_1-C_6), S-(alquilo C_1-C_6);

R6, R7, R8, R9
significan H;

o bien
R6 y R7, R8 y R9
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente, oxo;

n vale 1

m vale 1 ó 2;

A, B, D, G significan, de manera independiente entre sí, N, C(R42);
o bien
los grupos A y B o D y G son en cada caso C(R42) y forman juntos una unidad orto-fenileno, de manera que en conjunto resukrta un sistema de 1,4-naftaleno sustituido;

R42 significa H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-

-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien
R43 y R44, R45 y R46
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R48, R50, R51
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, arilo;

R84, R85 significan H;

R86 significa H, alquilo C_1-C_6;

x vale 0, 1, 2;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8;

X significa N(R52), un enlace, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, C≡C, CH_2-CH_2, YCH_2;

Y significa O, S, N(R89);

R89 significa H, alquilo C_1-C_8;

R52, R53, R54, R55, R56
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica, bivalente, de 3-8

eslabones con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, O-(cicloalquilo C_3-C_8), (cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65), y que puede ser mono- o bicíclica;

R57, R58, R61, R63
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R62, R64, R65
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v vale 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-arilo, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

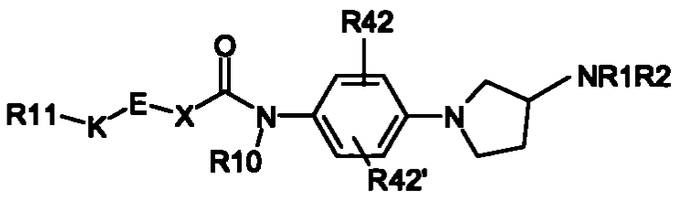
o bien

R72 y R73, R76 y R77

significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre; o bien

sus N-óxidos y sus sales fisiológicamente tolerables.

7. Compuestos según la reivindicación 1 ó 6, caracterizados porque tienen la fórmula Ia



Ia

en la cual

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, -$(CR78R79)_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), o bien R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, N(R31)(R32) ó SO_2CH_3, no siendo R^1 y R^2 ambos, de manera simultánea, CO(R26);

o vale 0, 1, 2, 3, 4;

q vale 1, 2, 3;

s vale 0, 1, 2;

718
769

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6;

o bien
R17 y R18, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_2)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener 1 a 3 heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, OH, CF_3, CN, oxo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_0-C_2, N(R34)(R35), COO(R40), CO(alquilo C_1-C_6);

R34, R35 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_4;

R40 significa H, alquilo C_1-C_6, (alquilen C_0-C_2)-arilo;

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-alquilo C_1-C_4, OH, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4);

R42, R42' significan, de manera independiente entre sí, H, F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6;

R10 significa H, alquilo C_1-C_8;

X significa N(R52), un enlace, C=C, C(R53)(R54), CH_2CH_2;

R52, R53, R54
significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8;

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica, bivalente, de 5-7 eslabones con 0-3 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmen-

te puede portar sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, CF_3, OH, CN, OCF_3, NO_2, O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, SO_2-CH_3, CO(R65);

R65 significa H, alquilo C_1-C_8;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v vale 1, 2, 3;

R66, R67, R68, R69, R70
significan, de manera independiente entre sí, H alquilo C_1-C_8;

R11 significa alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), un anillo mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10-eslabones, que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), oxo, CO(R71), hidroxi, N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), ó SO_2CH_3;

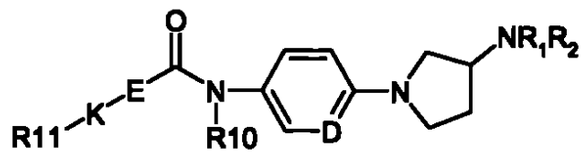
R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R72 y R73, R76 y R77
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-alquilo C_1-C_6, oxígeno y azufre; o bien

sus N-óxidos y sus sales fisiológicamente tolerables.

8. Compuestos según la reivindicación 1 ó 6, caracterizados porque tienen la fórmula Ib



(Ib)

en la cual:

R1, R2 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, -(CR78R79)$_o$-R12, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8), CO-(alquilo C_1-C_8), -CO-(CH$_2$)$_o$-R12, CO-ariloxi-(alquilo C_1-C_4)-alquilo, COCH=CH(R13), COCC(R14), O(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); o bien R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo mono-, bi- o espirocíclico de 4 a 10 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener 0 a 2 heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo el sistema anular heterocíclico estar sustituido adicionalmente con F, Cl, CF_3, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_4), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_2)-arilo, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hidroxi, COO(R29), N(R30)CO(alquilo C_1-C_6), N(R31)(R32) ó SO_2CH_3, no siendo R1 y R2 ambos, de manera simultánea, CO(R26);

o vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r valen, de manera independiente entre sí, 1, 2, 3;

s vale 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 significan, de manera independiente entre sí, un anillo de fenilo que puede contener 0-1 átomos de nitrógeno;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_6;

R18 significa H, alquilo C_1-C_6, CO(alquilo C_1-C_6), CO(R33);

o bien

R17 y R18, R21 y R22, R27 y R28, R31 y R32
significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

R33 significa un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener otro heteroátomo del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R12 significa OH, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, CN, S-(alquilo C_1-C_6), COO(R80), CON(R81)(R82), anillo mono-, bi- o espirocíclico de 3-12 eslabones, que puede contener uno o varios heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 eslabones puede contener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(alquilo C_1-C_6), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6, O-(alquilen C_0-C_8)-arilo, (alquilen C_0-C_8)-arilo, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t$(R39), CO$(C(R37)(R38))_t$(R39), CO(alquilo C_1-C_6), COCOO(alquilo C_1-C_6), COO(R40), $S(O)_u$(R41);

t vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u vale 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R34 y R35 significan, opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno, puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre, y opcionalmente puede estar sustituido con 1-2 grupos oxo;

R36, R39 significan, de manera independiente entre sí, cicloalquilo C_3-C_8, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones, que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R40 significa H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo;

R41 significa alquilo C_1-C_6, un sistema anular aromático de 5-10 eslabones que puede contener 0-2 heteroátomos adicionales del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar sustituido con F, Cl, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8);

R78, R79 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8, hidroxi-(alquilo C_1-C_4), OH, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4);

R80, R81 significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R10 significa H, alquilo C1-C8:

E significa una estructura anular carbo- o heterocíclica, bivalente, de 3-8 eslabones con 0-4 heteroátomos del grupo de N, O y S, que opcionalmente porta sustituyentes del grupo de H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(alquilo C_1-C_6), O-(alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), S-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, O-(cicloalquilo C_3-C_8), cicloalquenilo C_3-C_8, alquinilo C_2-C_6, (alquilen C_0-C_8)-arilo, O-(alquilen C_0--C_8)-arilo, S-arilo, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, N(R61)CO(R62), N(R63)SO_2(R64), CO(R65), y que puede ser mono- o bicíclica;

R57, R58, R61, R63

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R62, R64, R65

significan, de manera independiente entre sí H, alquilo C_1-C_8, arilo;

K significa un enlace, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v vale 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

R11 significa H, alquilo C_1-C_8, (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), alquenilo C_3-C_8, alquinilo C_3-C_8, un anillo mono-, bi-, tri- o espirocíclico de 3 a 10 eslabones, que puede contener 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, pudiendo estar el sistema anular sustituido adicionalmente con F, Cl, Br, CF_3, CN, alquilo C_1-C_6, O-(alquilo C_1-C_8), (alcoxi C_1-C_4)-(alquilo C_1-C_4), hidroxi-(alquilo C_1-C_4), (alquilen C_0-C_8)-aril, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hidroxi, COO(R74), N(R75)CO(alquilo C_1-C_6), N(R76)(R77) ó SO_2CH_3, SCF_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

significan, de manera independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_8;

o bien

R72 y R73, R76 y R77

significan, de manera independiente entre sí y opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo de 5-6 eslabones que, además del átomo de nitrógeno puede contener aún 0-1 heteroátomos adicionales del grupo de N-(alquilo C_1-C_6), oxígeno y azufre;

sus N-óxidos y sus sales fisiológicamente tolerables.

9. Medicamento que contiene uno o varios de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Medicamento que contiene uno o varios de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8 y una o varias sustancias activas anorexígenas.

11. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

12. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la diabetes tipo II.

13. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con al menos otra sustancia activa anorexígena, para uso como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

14. Compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con al menos otra sustancia activa anorexígena, para uso como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la diabetes tipo II.

15. Procedimiento para preparar un medicamento que contiene uno o varios de los compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se mezcla la sustancia activa con un vehículo farmacéuticamente apropiado, y se lleva esta mezcla a una forma adecuada para la administración.

16. Uso de los compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un medicamento para la reducción de peso en animales mamíferos.

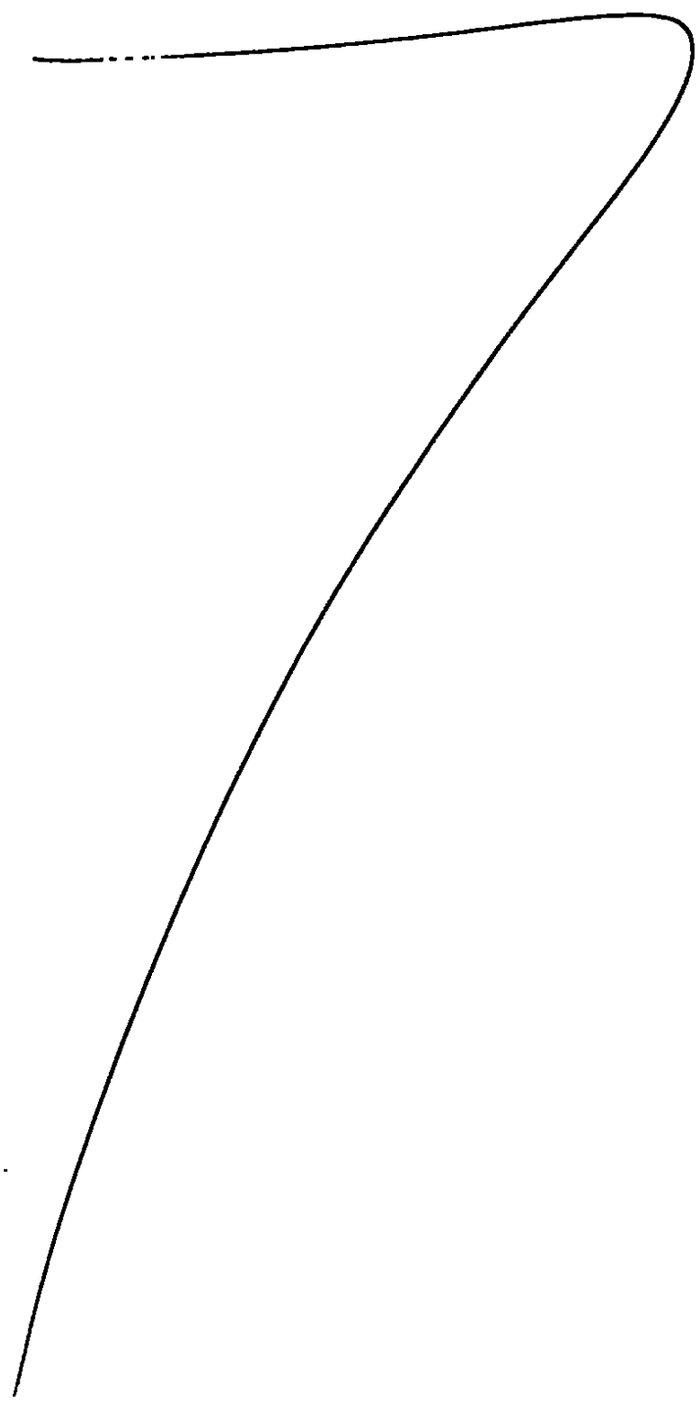
17. Uso de los compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

18. Uso de los compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la diabetes tipo II.

19. Uso de los compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar un medicamento para tratar trastornos de la percepción y otras indicacio-

nes psiquiátricas, así como para tratar trastornos asociados con el ritmo circadiano y para tratar el abuso de estupefacientes.

20. Uso de los compuestos de fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 8 como antagonistas de MCH.



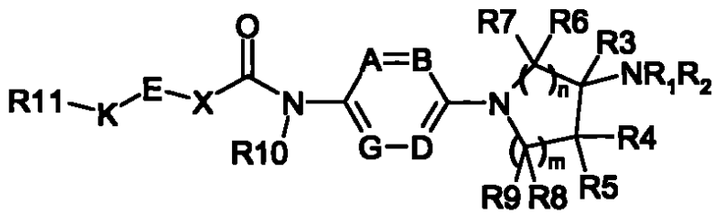
926
777

RESUMEN

N-Arilheterociclos sustituidos, procedimientos para su preparación, y su empleo como medicamentos

La invención se refiere a N-arilheterociclos sustituidos, y a sus sales fisiológicamente tolerables y derivados fisiológicamente funcionales.

Se describen compuestos de fórmula I,



en la cual los radicales tienen los significados que se indican, sus N-óxidos y sus sales fisiológicamente tolerables, y procedimientos para su preparación. Los compuestos son útiles, por ejemplo, como anorexígenos.

(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
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072025 A3

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 207/14, 207/26, 401/12, 417/12, 401/04, 211/58, 205/04, 405/12, 207/16, 413/12, 403/12, 409/12, 207/34, 405/14, 401/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001342

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Februar 2004 (13.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 06 250.5 14. Februar 2003 (14.02.2003) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; 65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: SCHWINK, Lothar; Am Hintertor 2, 35260 stadtallendorf (DE). STENGELIN, Siegfried; Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE). GOSSEL, Matthias; Im Lombachtal 17a, 65719 Hofheim (DE). BÖHME, Thomas; Höngenstr. 49, 65428 Rüsselsheim (DE). HESSLER, Gerhard; Im Langgewann 53, 65719 Hofheim (DE). STAHL, Petra; Pestalozzistr. 16, 60385 Frankfurt (DE). GRETZKE, Dirk; Kaulbachstr. 57, 60596 Frankfurt (DE).

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, 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 (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

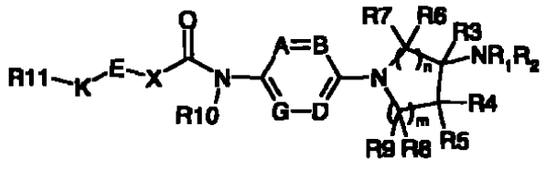
Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 23. Dezember 2004

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED N-ARYLHETEROCYCLES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE N-ARYLHETEROZYKLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to N-arylheterocycles and the physiologically-acceptable salts and physiologically-functional derivatives thereof. Compounds of formula (I), where the groups have the given meanings, the N-oxides and the physiologically-acceptable salts and methods for production thereof are disclosed. The compounds are suitable as anorectics for example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.

WO 2004/072025 A3

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.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D207/14 C07D207/26 C07D401/12 C07D417/12 C07D401/04
C07D211/58 C07D205/04 C07D405/12 C07D207/16 C07D413/12
C07D403/12 C07D409/12 C07D207/34 C07D405/14 C07D401/14

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS 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 02/099388 A (BOCK MARK G ; HAN WEI (US); KUDUK SCOTT D (US); DORSEY BRUCE D (US); M) 12 December 2002 (2002-12-12) page 48 - page 50 claims 1,23,40,41 examples 3,28,31,33; tables 3,4,6,7,9	1-7,9, 12-20
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ANNAKA, MASAYUKI ET AL: "Preparation of phenylcarboxamides with activity of suppressing secretion of apolipoprotein B" XP002283877 retrieved from STN Database accession no. 2002:946281 CAS RN 477981-50-3 abstract -/--	1-20

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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
22 October 2004	12.11.2004
Name and mailing address of the ISA: 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	Authorized officer: Seitner, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& WO 02/098871 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.,. JAPAN) 12 December 2002 (2002-12-12)	
X	WO 00/71529 A (LUKER TIMOTHY JON ; FURBER MARK (GB); THORNE PHILIP (GB); MEGHANI PREM) 30 November 2000 (2000-11-30) page 21, line 28; example 9	1-7,9-20
X	WO 00/61569 A (MORTIMORE MICHAEL ; FURBER MARK (GB); ALCARAZ LILIAN (GB); ASTRAZENECA) 19 October 2000 (2000-10-19) page 36, line 20; example 35	1-7,9-20
X	WO 02/06232 A (AMERICAN HOME PROD) 24 January 2002 (2002-01-24) page 1; claims 1,19,28	1-7,9-20
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ANNAKA, MASAYUKI ET AL: "Preparation of biphenylcarboxamides as apolipoprotein B secretion inhibitors and hypolipemics" XP002301820 retrieved from STN Database accession no. 2002:946251 CAS RN: 478034-32-1; 478034-34-3; 478034-35-4; 478034-36-5; 478034-37-6; 478034-38-7; 478034-39-8; 478034-54-7; 478034-55-8; 478034-56-9; 478034-57-0; 478034-58-1; 478034-62-7; 478034-63-8; 478034-64-9; 478034-65-0; 478034-66-1; 478034-67-2; 478034-80-9; 478034-81-0; 478034-82-1; 478034-83-2; 478034-84-3; 478034-85-4 abstract & WO 02/098839 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 12 December 2002 (2002-12-12)	1-20
X	WO 02/42271 A (BACKX LEO JACOBUS JOZEF ; MEERPOEL LIEVEN (BE); JANSSEN PHARMACEUTICA) 30 May 2002 (2002-05-30) page 1 - page 3 page 38 - page 41 claim 1	1-20
X	WO 02/20501 A (BACKX LEO JACOBUS JOZEF ; VEKEN LOUIS JOZEF ELISABETH V (BE); VIELLEVO) 14 March 2002 (2002-03-14) page 87; examples 251-253 claims 16-18	1-20

-/—

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 176 140 A (MITSUBISHI PHARMA CORP) 30 January 2002 (2002-01-30) examples 126-138,143-167,171,174-182,185,186,190,192,204 page 36, line 25	1-20
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAITO, YOICHIRO ET AL: "Preparation of N-'(hydroxypiperidinyl)phenyl!benzamides as pharmaceuticals for treatment of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis" XP002301821 retrieved from STN Database accession no. 2002:900790 CAS RN: 476342-52-6 abstract & JP 2002 338537 A2 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION, JAPAN) 27 November 2002 (2002-11-27)	1-8
X	WO 02/06278 A (ARORA SUDERSHAN K ; MEHTA ANITA (IN); RAY ABHIJIT (IN); DAS BISWAJIT () 24 January 2002 (2002-01-24) page 75, line 1 - line 2	1-7
X	WO 96/13502 A (UPJOHN CO ; HUTCHINSON DOUGLAS K (US); BARBACHYN MICHAEL R (US); TANIG) 9 May 1996 (1996-05-09) page 57, line 7 - line 8 page 60, line 3 - line 5	1-7
X	WO 99/24406 A (ASLANIAN ROBERT G ; MCCORMICK KEVIN D (US); SCHERING CORP (US); PIWINS) 20 May 1999 (1999-05-20) claims 1,11,17	1-7,9-20
P,X	WO 2004/002948 A (KATAOKA HIROTOSHI ; CHIBA KENJI (JP); HOSHINO YUKIO (JP); NAITO YOUICH) 8 January 2004 (2004-01-08) page 52	1-7,9
P,X	WOOD, MICHAEL R. ET AL: "Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B1 Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 46(10), 1803-1806 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2003, XP002301819 Schema 1,figure 1; table 1	1,4-7,9

-/--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SENO, KAORU ET AL: "Preparation of pyrazolo'1,5-a!pyrimidine derivatives as NAD(P)H oxidase inhibitors" XP002301822 retrieved from STN Database accession no. 2003:875291 CAS RN: 619306-67-1; 619306-71-7; 619306-73-9; 619304-42-6; 619305-14-5 abstract & WO 03/091256 A1 (SHIONOGI & CO., LTD., JAPAN) 6 November 2003 (2003-11-06)	1-7,9,12
A	WO 02/10146 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT ; THEWLIS KEVIN MICHAEL (GB); WITTY DAVID) 7 February 2002 (2002-02-07) examples b22,d32,g9 claim 11	1,9

730
781

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP2004/001342

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 20 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung gemäß Regel 40.2(e) PCT sind ein Teil der zusätzlichen Gebühren zu erstatten.

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[X] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
EP2004/001342

Continuation of II.1

Although claim 20 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/001342

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02099388	A	12-12-2002	WO	02099388 A2	12-12-2002
WO 02098871	A1	12-12-2002	JP	2003048887 A	21-02-2003
WO 0071529	A	30-11-2000	AU	4936200 A	12-12-2000
			BR	0010716 A	13-02-2002
			CA	2372580 A1	30-11-2000
			CN	1351598 T	29-05-2002
			EP	1185522 A1	13-03-2002
			WO	0071529 A1	30-11-2000
			JP	2003500399 T	07-01-2003
			NO	20015665 A	24-01-2002
			NZ	515282 A	30-01-2004
			US	6555541 B1	29-04-2003
			ZA	200109091 A	03-02-2003
WO 0061569	A	19-10-2000	AU	774526 B2	01-07-2004
			AU	3994700 A	14-11-2000
			BR	0009651 A	08-01-2002
			CA	2368829 A1	19-10-2000
			CN	1353702 T	12-06-2002
			CZ	20013608 A3	15-05-2002
			EE	200100525 A	16-12-2002
			EP	1171432 A1	16-01-2002
			HU	0202214 A2	28-10-2002
			JP	2002541249 T	03-12-2002
			NO	20014894 A	10-12-2001
			NZ	514477 A	29-04-2003
			PL	350907 A1	10-02-2003
			WO	0061569 A1	19-10-2000
			SK	13422001 A3	09-05-2002
			TR	200102911 T2	21-01-2002
			US	6492355 B1	10-12-2002
			ZA	200108265 A	08-01-2003
WO 0206232	A	24-01-2002	AU	2293002 A	30-01-2002
			BR	0112522 A	24-06-2003
			CA	2416245 A1	24-01-2002
			CN	1455771 T	12-11-2003
			EP	1301482 A1	16-04-2003
			JP	2004504299 T	12-02-2004
			WO	0206232 A1	24-01-2002
			US	2003144326 A1	31-07-2003
			US	2002028835 A1	07-03-2002
WO 02098839	A1	12-12-2002	JP	2003048872 A	21-02-2003
WO 0242271	A	30-05-2002	AU	1911502 A	03-06-2002
			BG	107805 A	30-01-2004
			CA	2427660 A1	30-05-2002
			CZ	20031638 A3	18-02-2004
			EE	200300234 A	15-08-2003
			WO	0242271 A2	30-05-2002
			EP	1339685 A2	03-09-2003
			HU	0400926 A2	28-07-2004
			JP	2004521870 T	22-07-2004
			NO	20032272 A	20-05-2003
			NZ	526495 A	25-06-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/001342

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0242271	A		SK	7522003 A3	06-04-2004
			US	2004102490 A1	27-05-2004
WO 0220501	A	14-03-2002	AU	1046802 A	22-03-2002
			BG	107581 A	28-11-2003
			BR	0114045 A	01-07-2003
			CA	2421228 A1	14-03-2002
			CN	1449382 T	15-10-2003
			CZ	20030892 A3	18-02-2004
			WO	0220501 A2	14-03-2002
			EP	1317431 A2	11-06-2003
			HR	20030156 A1	30-04-2003
			HU	0302230 A2	28-10-2003
			JP	2004508361 T	18-03-2004
			NO	20031001 A	04-03-2003
			NZ	524525 A	26-03-2004
			SK	3952003 A3	03-02-2004
			US	2004014971 A1	22-01-2004
EP 1176140	A	30-01-2002	AU	2460600 A	29-08-2000
			BR	0008173 A	22-10-2002
			CA	2362381 A1	17-08-2000
			EP	1176140 A1	30-01-2002
			JP	3419395 B2	23-06-2003
			CN	1346348 T	24-04-2002
			WO	0047558 A1	17-08-2000
			JP	2003176273 A	24-06-2003
			NZ	514095 A	28-09-2001
JP 2002338537	A2	27-11-2002	WO	2004002948 A1	08-01-2004
			JP	2002338537 A	27-11-2002
WO 0206278	A	24-01-2002	AU	6937001 A	30-01-2002
			BR	0112826 A	24-06-2003
			CA	2415965 A1	24-01-2002
			CN	1447808 T	08-10-2003
			CZ	20030228 A3	18-06-2003
			EP	1303511 A1	23-04-2003
			HU	0302918 A2	29-12-2003
			WO	0206278 A1	24-01-2002
			JP	2004504321 T	12-02-2004
			SK	1402003 A3	05-08-2003
			US	2002103186 A1	01-08-2002
			ZA	200300471 A	29-10-2003
WO 9613502	A	09-05-1996	AT	204277 T	15-09-2001
			AU	694271 B2	16-07-1998
			AU	3625495 A	23-05-1996
			BR	9509136 A	21-07-1998
			CA	2200433 A1	09-05-1996
			CN	1162312 A ,B	15-10-1997
			CZ	9701217 A3	16-07-1997
			DE	69522234 D1	20-09-2001
			DE	69522234 T2	16-05-2002
			DK	788498 T3	05-11-2001
			EP	0788498 A1	13-08-1997
			ES	2162941 T3	16-01-2002
			FI	971774 A	25-04-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/001342

732
783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613502 A		HU 77602 A2	29-06-1998
		JP 10508017 T	04-08-1998
		NO 971946 A	25-06-1997
		NZ 293741 A	26-06-1998
		PL 319873 A1	01-09-1997
		PT 788498 T	28-02-2002
		RU 2134692 C1	20-08-1999
		SI 788498 T1	31-12-2001
		SK 49497 A3	14-01-1998
		WO 9613502 A1	09-05-1996
WO 9924406 A	20-05-1999	AT 231841 T	15-02-2003
		AU 1296899 A	31-05-1999
		CA 2309121 A1	20-05-1999
		CN 1285823 T	28-02-2001
		DE 69811110 D1	06-03-2003
		DE 69811110 T2	27-11-2003
		EP 1028948 A1	23-08-2000
		ES 2188029 T3	16-06-2003
		JP 2001522836 T	20-11-2001
		WO 9924406 A1	20-05-1999
		ZA 9810184 A	06-05-1999
WO 2004002948 A	08-01-2004	JP 2002338537 A	27-11-2002
		WO 2004002948 A1	08-01-2004
WO 03091256 A1	06-11-2003	NONE	
WO 0210146 A	07-02-2002	AU 7850801 A	13-02-2002
		BG 107510 A	30-09-2003
		BR 0112856 A	01-07-2003
		CA 2417638 A1	07-02-2002
		CN 1444573 T	24-09-2003
		CZ 20030297 A3	14-05-2003
		WO 0210146 A1	07-02-2002
		EP 1305304 A1	02-05-2003
		HU 0302966 A2	29-12-2003
		JP 2004505070 T	19-02-2004
		MA 25829 A1	01-07-2003
		NO 20030471 A	28-03-2003
		SK 1142003 A3	03-06-2003
		US 2004063686 A1	01-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D207/14 C07D207/26 C07D401/12 C07D417/12 C07D401/04
C07D211/58 C07D205/04 C07D405/12 C07D207/16 C07D413/12
C07D403/12 C07D409/12 C07D207/34 C07D405/14 C07D401/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/099388 A (BOCK MARK G ; HAN WEI (US); KUDUK SCOTT D (US); DORSEY BRUCE D (US); M) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) Seite 48 - Seite 50 Ansprüche 1,23,40,41 Beispiele 3,28,31,33; Tabellen 3,4,6,7,9	1-7,9, 12-20
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ANNAKA, MASAYUKI ET AL: "Preparation of phenylcarboxamides with activity of suppressing secretion of apolipoprotein B" XP002283877 gefunden im STN Database accession no. 2002:946281 CAS RN 477981-50-3 Zusammenfassung -/--	1-20

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
22. Oktober 2004	12 11 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	Seitner, I

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
	& WO 02/098871 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 12. Dezember 2002 (2002-12-12)	
X	WO 00/71529 A (LUKER TIMOTHY JON ; FURBER MARK (GB); THORNE PHILIP (GB); MEGHANI PREM) 30. November 2000 (2000-11-30) Seite 21, Zeile 28; Beispiel 9	1-7,9-20
X	WO 00/61569 A (MORTIMORE MICHAEL ; FURBER MARK (GB); ALCARAZ LILIAN (GB); ASTRAZENECA) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Seite 36, Zeile 20; Beispiel 35	1-7,9-20
X	WO 02/06232 A (AMERICAN HOME PROD) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Seite 1; Ansprüche 1,19,28	1-7,9-20
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ANNAKA, MASAYUKI ET AL: "Preparation of biphenylcarboxamides as apolipoprotein B secretion inhibitors and hypolipemics" XP002301820 gefunden im STN Database accession no. 2002:946251 CAS RN: 478034-32-1; 478034-34-3; 478034-35-4; 478034-36-5; 478034-37-6; 478034-38-7; 478034-39-8; 478034-54-7; 478034-55-8; 478034-56-9; 478034-57-0; 478034-58-1; 478034-62-7; 478034-63-8; 478034-64-9; 478034-65-0; 478034-66-1; 478034-67-2; 478034-80-9; 478034-81-0; 478034-82-1; 478034-83-2; 478034-84-3; 478034-85-4 Zusammenfassung & WO 02/098839 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 12. Dezember 2002 (2002-12-12)	1-20
X	WO 02/42271 A (BACKX LEO JACOBUS JOZEF ; MEERPOEL LIEVEN (BE); JANSSEN PHARMACEUTICA) 30. Mai 2002 (2002-05-30) Seite 1 - Seite 3 Seite 38 - Seite 41 Anspruch 1	1-20
X	WO 02/20501 A (BACKX LEO JACOBUS JOZEF ; VEKEN LOUIS JOZEF ELISABETH V (BE); VIELLEVO) 14. März 2002 (2002-03-14) Seite 87; Beispiele 251-253 Ansprüche 16-18	1-20

-/—

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 176 140 A (MITSUBISHI PHARMA CORP) 30. Januar 2002 (2002-01-30) Beispiele 126-138,143-167,171,174-182,185,186,190,192,204 Seite 36, Zeile 25	1-20
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAITO, YOICHIRO ET AL: "Preparation of N-'(hydroxypiperidinyl)phenyl!benzamides as pharmaceuticals for treatment of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis" XP002301821 gefunden im STN Database accession no. 2002:900790 CAS RN: 476342-52-6 Zusammenfassung & JP 2002 338537 A2 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION, JAPAN) 27. November 2002 (2002-11-27)	1-8
X	WO 02/06278 A (ARORA SUDERSHAN K ; MEHTA ANITA (IN); RAY ABHIJIT (IN); DAS BISWAJIT () 24. Januar 2002 (2002-01-24) Seite 75, Zeile 1 - Zeile 2	1-7
X	WO 96/13502 A (UPJOHN CO ; HUTCHINSON DOUGLAS K (US); BARBACHYN MICHAEL R (US); TANIG) 9. Mai 1996 (1996-05-09) Seite 57, Zeile 7 - Zeile 8 Seite 60, Zeile 3 - Zeile 5	1-7
X	WO 99/24406 A (ASLANIAN ROBERT G ; MCCORMICK KEVIN D (US); SCHERING CORP (US); PIWINS) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Ansprüche 1,11,17	1-7,9-20
P,X	WO 2004/002948 A (KATAOKA HIROTOSHI ; CHIBA KENJI (JP); HOSHINO YUKIO (JP); NAITO YOUICH) 8. Januar 2004 (2004-01-08) Seite 52	1-7,9
P,X	WOOD, MICHAEL R. ET AL: "Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B1 Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 46(10), 1803-1806 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2003, XP002301819 Schema 1,Abbildung 1; Tabelle 1	1,4-7,9

-/—

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SENO, KAORU ET AL: "Preparation of pyrazolo'1,5-a!pyrimidine derivatives as NAD(P)H oxidase inhibitors" XP002301822 gefunden im STN Database accession no. 2003:875291 CAS RN: 619306-67-1; 619306-71-7; 619306-73-9; 619304-42-6; 619305-14-5 Zusammenfassung & WO 03/091256 A1 (SHIONOGI & CO., LTD., JAPAN) 6. November 2003 (2003-11-06)	1-7,9,12
A	WO 02/10146 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT ; THEWLIS KEVIN MICHAEL (GB); WITTY DAVID) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Beispiele b22,d32,g9 Anspruch 11	1,9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT, part additional fees are to be refunded.

1. [X] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[X] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Obwohl die Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02099388	A	12-12-2002	WO	02099388 A2	12-12-2002
WO 02098871	A1	12-12-2002	JP	2003048887 A	21-02-2003
WO 0071529	A	30-11-2000	AU	4936200 A	12-12-2000
			BR	0010716 A	13-02-2002
			CA	2372580 A1	30-11-2000
			CN	1351598 T	29-05-2002
			EP	1185522 A1	13-03-2002
			WO	0071529 A1	30-11-2000
			JP	2003500399 T	07-01-2003
			NO	20015665 A	24-01-2002
			NZ	515282 A	30-01-2004
			US	6555541 B1	29-04-2003
			ZA	200109091 A	03-02-2003
WO 0061569	A	19-10-2000	AU	774526 B2	01-07-2004
			AU	3994700 A	14-11-2000
			BR	0009651 A	08-01-2002
			CA	2368829 A1	19-10-2000
			CN	1353702 T	12-06-2002
			CZ	20013608 A3	15-05-2002
			EE	200100525 A	16-12-2002
			EP	1171432 A1	16-01-2002
			HU	0202214 A2	28-10-2002
			JP	2002541249 T	03-12-2002
			NO	20014894 A	10-12-2001
			NZ	514477 A	29-04-2003
			PL	350907 A1	10-02-2003
			WO	0061569 A1	19-10-2000
			SK	13422001 A3	09-05-2002
			TR	200102911 T2	21-01-2002
			US	6492355 B1	10-12-2002
			ZA	200108265 A	08-01-2003
WO 0206232	A	24-01-2002	AU	2293002 A	30-01-2002
			BR	0112522 A	24-06-2003
			CA	2416245 A1	24-01-2002
			CN	1455771 T	12-11-2003
			EP	1301482 A1	16-04-2003
			JP	2004504299 T	12-02-2004
			WO	0206232 A1	24-01-2002
			US	2003144326 A1	31-07-2003
			US	2002028835 A1	07-03-2002
WO 02098839	A1	12-12-2002	JP	2003048872 A	21-02-2003
WO 0242271	A	30-05-2002	AU	1911502 A	03-06-2002
			BG	107805 A	30-01-2004
			CA	2427660 A1	30-05-2002
			CZ	20031638 A3	18-02-2004
			EE	200300234 A	15-08-2003
			WO	0242271 A2	30-05-2002
			EP	1339685 A2	03-09-2003
			HU	0400926 A2	28-07-2004
			JP	2004521870 T	22-07-2004
			NO	20032272 A	20-05-2003
			NZ	526495 A	25-06-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0242271	A		SK	7522003 A3	06-04-2004
			US	2004102490 A1	27-05-2004
WO 0220501	A	14-03-2002	AU	1046802 A	22-03-2002
			BG	107581 A	28-11-2003
			BR	0114045 A	01-07-2003
			CA	2421228 A1	14-03-2002
			CN	1449382 T	15-10-2003
			CZ	20030892 A3	18-02-2004
			WO	0220501 A2	14-03-2002
			EP	1317431 A2	11-06-2003
			HR	20030156 A1	30-04-2003
			HU	0302230 A2	28-10-2003
			JP	2004508361 T	18-03-2004
			NO	20031001 A	04-03-2003
			NZ	524525 A	26-03-2004
			SK	3952003 A3	03-02-2004
			US	2004014971 A1	22-01-2004
EP 1176140	A	30-01-2002	AU	2460600 A	29-08-2000
			BR	0008173 A	22-10-2002
			CA	2362381 A1	17-08-2000
			EP	1176140 A1	30-01-2002
			JP	3419395 B2	23-06-2003
			CN	1346348 T	24-04-2002
			WO	0047558 A1	17-08-2000
			JP	2003176273 A	24-06-2003
			NZ	514095 A	28-09-2001
JP 2002338537	A2	27-11-2002	WO	2004002948 A1	08-01-2004
			JP	2002338537 A	27-11-2002
WO 0206278	A	24-01-2002	AU	6937001 A	30-01-2002
			BR	0112826 A	24-06-2003
			CA	2415965 A1	24-01-2002
			CN	1447808 T	08-10-2003
			CZ	20030228 A3	18-06-2003
			EP	1303511 A1	23-04-2003
			HU	0302918 A2	29-12-2003
			WO	0206278 A1	24-01-2002
			JP	2004504321 T	12-02-2004
			SK	1402003 A3	05-08-2003
			US	2002103186 A1	01-08-2002
			ZA	200300471 A	29-10-2003
WO 9613502	A	09-05-1996	AT	204277 T	15-09-2001
			AU	694271 B2	16-07-1998
			AU	3625495 A	23-05-1996
			BR	9509136 A	21-07-1998
			CA	2200433 A1	09-05-1996
			CN	1162312 A ,B	15-10-1997
			CZ	9701217 A3	16-07-1997
			DE	69522234 D1	20-09-2001
			DE	69522234 T2	16-05-2002
			DK	788498 T3	05-11-2001
			EP	0788498 A1	13-08-1997
			ES	2162941 T3	16-01-2002
			FI	971774 A	25-04-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9613502	A		HU	77602 A2	29-06-1998
			JP	10508017 T	04-08-1998
			NO	971946 A	25-06-1997
			NZ	293741 A	26-06-1998
			PL	319873 A1	01-09-1997
			PT	788498 T	28-02-2002
			RU	2134692 C1	20-08-1999
			SI	788498 T1	31-12-2001
			SK	49497 A3	14-01-1998
			WO	9613502 A1	09-05-1996
WO 9924406	A	20-05-1999	AT	231841 T	15-02-2003
			AU	1296899 A	31-05-1999
			CA	2309121 A1	20-05-1999
			CN	1285823 T	28-02-2001
			DE	69811110 D1	06-03-2003
			DE	69811110 T2	27-11-2003
			EP	1028948 A1	23-08-2000
			ES	2188029 T3	16-06-2003
			JP	2001522836 T	20-11-2001
			WO	9924406 A1	20-05-1999
			ZA	9810184 A	06-05-1999
WO 2004002948	A	08-01-2004	JP	2002338537 A	27-11-2002
			WO	2004002948 A1	08-01-2004
WO 03091256	A1	06-11-2003	KEINE		
WO 0210146	A	07-02-2002	AU	7850801 A	13-02-2002
			BG	107510 A	30-09-2003
			BR	0112856 A	01-07-2003
			CA	2417638 A1	07-02-2002
			CN	1444573 T	24-09-2003
			CZ	20030297 A3	14-05-2003
			WO	0210146 A1	07-02-2002
			EP	1305304 A1	02-05-2003
			HU	0302966 A2	29-12-2003
			JP	2004505070 T	19-02-2004
			MA	25829 A1	01-07-2003
			NO	20030471 A	28-03-2003
			SK	1142003 A3	03-06-2003
			US	2004063686 A1	01-04-2004

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

B1	
B2	
B3	
Sekr	
DV	
Ablg.	

An:

HÖRSCHLER, Wolfram
ISENBRUCK BÖSL HÖRSCHLER
WICHMANN HUHN
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim
ALLEMAGNE

Frist: 27.7.05
Vorfrist:
WV:

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum *(TagMonatJahr)*	24.06.2005
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: APD62429PC	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(TagMonatJahr)*	Prioritätsdatum *(TagMonatJahr)*
PCT/EP2004/001342	13.02.2004	14.02.2003

Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, 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 Bericht zur Patentierbarkeit 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

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

Rossi, C

Tel. +31 70 340-3322

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts APD62429PC	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/001342	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 13.02.2004	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 14.02.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D207/14, C07D207/26, C07D401/12, C07D417/12, C07D401/04, C07D211/58, C07D205/04, C07D405/12, C07D207/16, C07D413/12, C07D403/12, C07D409/12, C07D207/34, C07D405/14, C07D401/14, A61K31/397, A61K31/40, A61K31/4025, A61K31/4523, A61P3/04, A61P3/10		
Anmelder AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen
   a. ☒ *(an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt)* insgesamt 24 Blätter; dabei handelt es sich um
      ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).
      ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
   b. ☐ *(nur an das Internationale Büro gesandt)* insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben) , der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).

4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

☒	Feld Nr. I	Grundlage des Bescheids
☐	Feld Nr. II	Priorität
☐	Feld Nr. III	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
☐	Feld Nr. IV	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
☒	Feld Nr. V	Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
☐	Feld Nr. VI	Bestimmte angeführte Unterlagen
☐	Feld Nr. VII	Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
☒	Feld Nr. VIII	Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
14.02.2005	24.06.2005
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 Seitner, I Tel. +31 70 340-2389

ATO
791

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
   - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
   - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
   - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(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)*:

   Beschreibung, Seiten

   1-352 — in der ursprünglich eingereichten Fassung

   Ansprüche, Nr.

   1-17 — eingegangen am 14.02.2005 mit Telefax

   ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☐ Ansprüche: Nr.
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☐ Ansprüche: Nr.
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Feld Nr. 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	
	Nein:	Ansprüche	1-17
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-17
	Nein:	Ansprüche:	

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT (BEIBLATT)

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

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 die folgenden Dokumente verwiesen:

D3: WO 00/71529 A (LUKER TIMOTHY JON ; FURBER MARK (GB); THORNE PHILIP (GB); MEGHANI PREM) 30. November 2000 (2000-11-30)

D4: WO 00/61569 A (MORTIMORE MICHAEL ; FURBER MARK (GB); ALCARAZ LILIAN (GB); ASTRAZENECA) 19. Oktober 2000 (2000-10-19)

D6: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ANNAKA, MASAYUKI ET AL: "Preparation of biphenylcarboxamides as apolipoprotein B secretion inhibitors and hypolipemics" XP002301820 gefunden im STN Database accession no. 2002:946251

V.1. Neuheit:

Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verbindungen werden im Stand der Technik nicht offenbart. Daher ist der Gegenstand der Ansprüche 1-17 neu (Artikel 33(2) PCT).

V.2. Erfinderische Tätigkeit:

Dokument D5 offenbart in Anspruch 1 eine allgemeine Formel I, die mit der vorliegenden Formel I überlappt, wenn T eine Bindung und R5 -N(R6)-C(=O)-N(R7)(R8)- oder R5 N(R6)-X1-R9 darstellt. Die Verbindungen von D5 werden für die Behandlung von Diabetes und Obesitas eingesetzt (siehe Ansprüche 19 und 25).

Da die vorliegende Anmeldung Verbindungen betrifft, die für die Behandlung von Diabetes und Obesitas geeignet sind, wäre es für den Fachmann offensichtlich gewesen, eine

Auswahl aus der allgemeinen Formel von D5 zu treffen, um weitere Verbindungen für die Behandlung von Diabetes oder Obesitas bereit zu stellen.

Ausserdem, offenbart D3 eine Verbindung (siehe Beispiel 9 und Seite 21, Zeile 28) für die Behandlung von Diabetes, die sich vom Gegenstand der vorliegenden Anmeldung dadurch unterscheidet, dass der Linker X zwischen E und -C(=O)N(R10)- eine Gruppe -NH-CH2- darstellt, während die allgemeine Formel I aus Anspruch 1 entweder -N(R52)-, eine Bindung, -C(R53)(R54)- , C=C oder CH2-CH2- als Linker X definiert.

Aus D4 und D6 sind jedoch Verbindungen zu Behandlung von Diabetes und Obesitas bekannt (siehe in D4: Beispiel 35, Seite 36, Zeile 20), die entweder -CH2- oder eine Bindung als Linker X umfassen.

Es wäre daher für den Fachmann offensichtlich, die aus D4 und D6 bekannten Merkmale mit den Verbindungen von D3 zu kombinieren, um weitere Verbindungen zur Behandlung von Diabetes und Obesitas bereit zu stellen.

Daher kann der Gegenstand der Ansprüche 1-17 nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT).

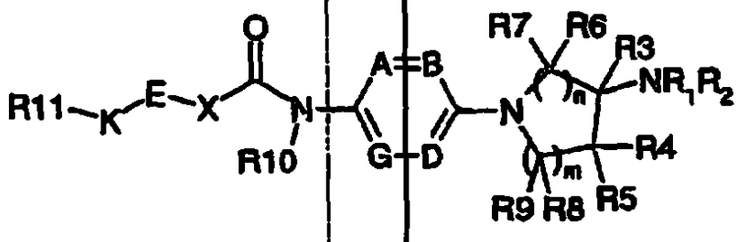
V.3. Gewerbliche Anwendbarkeit:
Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verbindungen sind für die Behandlung von Diabetes geeignet und daher wird der Gegenstand der Ansprüche 1-17 als gewerblich anwendbar angesehen (Artikel 33(4) PCT).

Zu Punkt VIII
Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Die in Anspruch 3 angeführte Definition von x sollte vermutlich "1" lauten anstatt "0,1,2; bevorzugt 0,1; besonders bevorzugt 1" (siehe auch Beschreibung).

Patentansprüche

1. **Verbindungen der Formel I,**



I

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_4)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3;

s 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_6)-Alkyl, CO(C_1-C_6)-Alkyl, CO(R33);
oder
R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_0-C_6)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_6)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_0-C_6)-Alkylen-Aryl, (C_0-C_6)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))$_t$(R39), CO(C(R37)(R38))$_t$(R39), CO(C_1-C_6)-Alkyl, COCOO(C_1-C_6)-Alkyl, COO(R40), S(O)$_u$(R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R34 und R35
optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R80, R81 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R3 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
H;

oder

R6 und R7, R8 und R9

unabhängig voneinander optional Oxo;

n 1

m 1;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

oder

die Gruppen A und B oder D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam eine ortho-Phenyleneinheit, so dass sich insgesamt ein 1,4-disubstituiertes Naphthalinsystem ergibt;

R42 H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional *zusammen mit* dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

R84, R85 H;

R86 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

x 0, 1, 2;

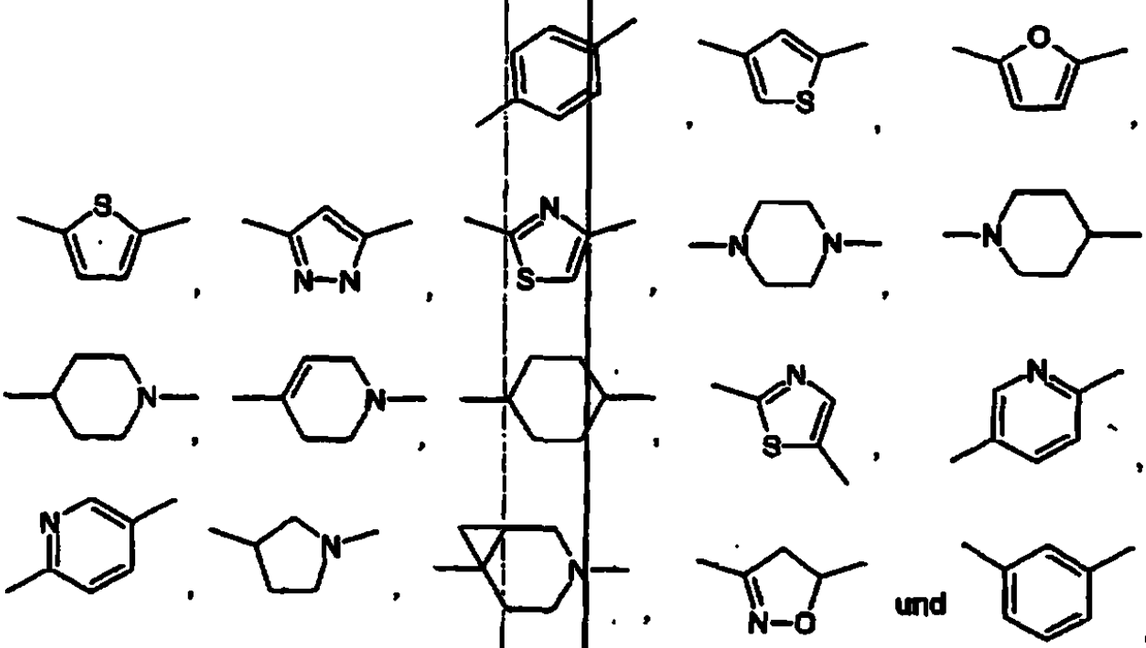
R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

X N(R52), eine Bindung, C≡C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;

R52, R53, R54

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

R57, R58

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R65

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$–R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-(CH_2)$_o$–R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3;

o 0, 1, 2, 3, 4;

q 1 oder 2;

s 0, 1, 2, 3;

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R23, R24, R25, R26, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, ausgewählt aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin und Morpholin;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0 oder 2;

R34, R35 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R34 und R35 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R3 H;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-CO(C_1-C_8)-Alkyl;

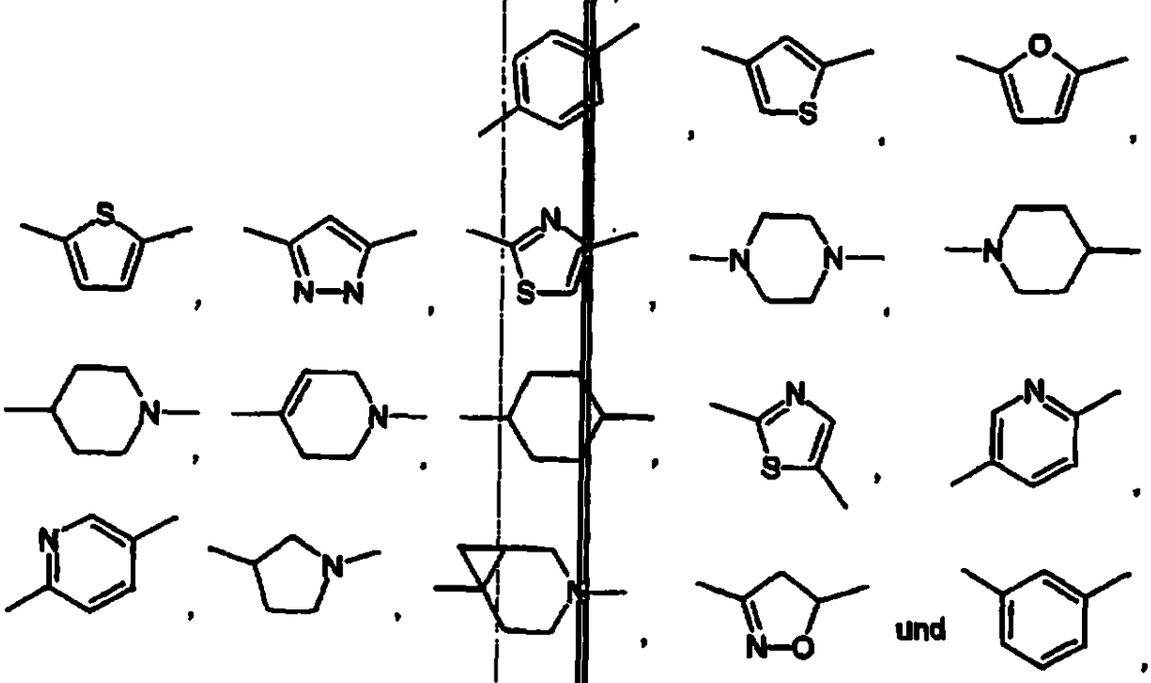
R6, R7, R8, R9 H;

n 1

m 1;

A, B, D, G	B N, C(R42); und A, D, G C(R42);
R42	H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);
R45, R46, R47	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder	
R45 und R46	unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
R48, R51	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
R84, R85	H;
R86	H, (C_1-C_8)-Alkyl;
x	0, 1;
R10	H, (C_1-C_8)-Alkyl;
X	N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;
R52, R53, R54	unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl
E	ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

10



und

die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

R57, R58

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R65

H, (C_1-C_8)-Alkyl;

K

eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, N(R66), CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2;

v

1, 2, 3;

R66, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11

(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 3 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe

Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -$(CR78R79)_o$–R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o$–R12, CO$(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Oxo, CO(R26), Hydroxy, N(R31)(R32);

o 0, 1, 2, 3;

q 1 oder 2;

R15, R16, R17, R26, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R17 und R18, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, ausgewählt aus Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin und Morpholin;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, Oxo, (C_1-C_8)-Alkyl, CO(C_1-C_8)-Alkyl enthalten kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_8)-alkyl;

R3 H;
R4, R5 unabhängig voneinander H, OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
H;

n 1

m 1;

A, B, D, G C(R42);

R42 H, F, Cl, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, -$(CR84R85)_x$-O(R86);

R84, R85 H;

R86 H, (C_1-C_6)-Alkyl;

x 0, 1, 2; bevorzugt 0, 1; besonders bevorzugt 1;

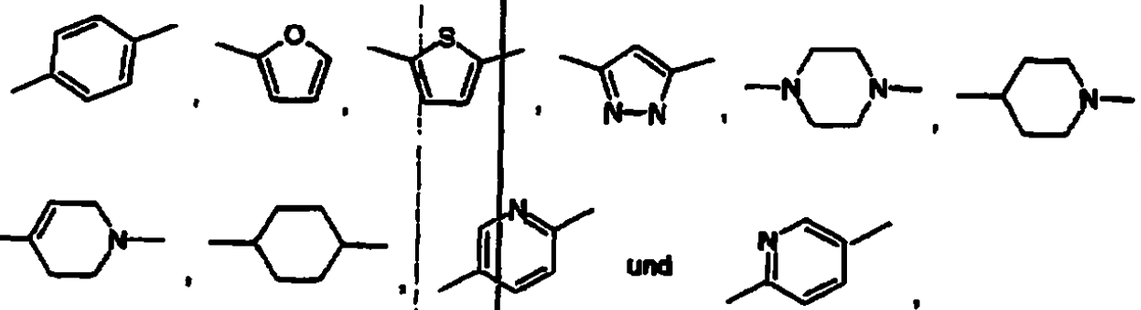
R10 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

X eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;

R53, R54

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl

E ausgewählt aus



und

die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

R57, R58

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R65

H, (C_1-C_8)-Alkyl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C;

v 1,2;

R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-oder bicyclischer Ring, welcher 0 bis 2 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C_1-C_6)-Alkyl, oder SO_2CH_3;

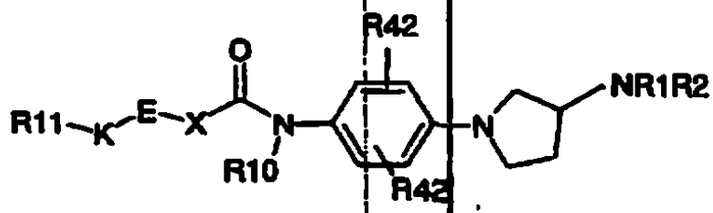
R71, R72, R73, R75
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R72 und R73
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann, oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Formel Ia aufweisen



Ia

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$-R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3, wobei R^1 und R^2 nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind;

o 0, 1, 2, 3, 4;

q 1, 2, 3;

s 0, 1, 2;

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R12 OH, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_0-C_2)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_6)-Alkyl, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der 1 bis 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, CF_3, CN, Oxo, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COO(R40), CO(C_1-C_6)-Alkyl enthalten kann;

R34, R35 unabhängig voneinander H, (C_1-C_4)-Alkyl;

R40 H, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

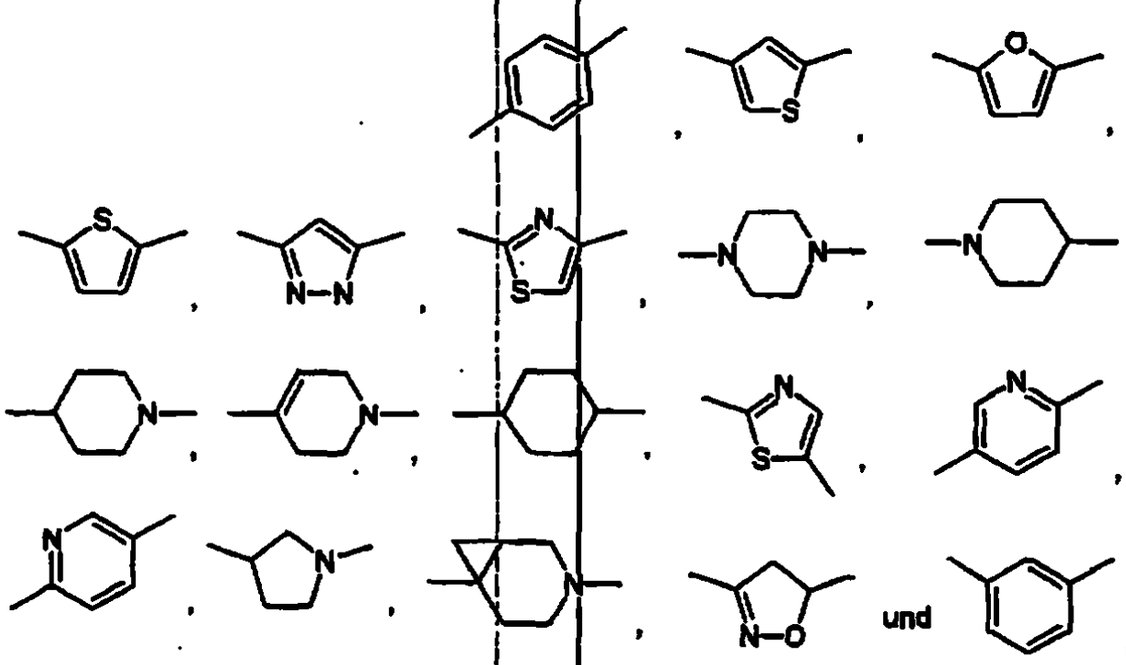
R42, R42' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl;

R10 H, (C_1-C_6)-Alkyl;

X N(R52), eine Bindung, C≡C, C(R53)(R54), CH_2CH_2;

R52, R53, R54 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl

E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



und

die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

R57, R58
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R65 H, (C_1-C_8)-Alkyl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))$_v$, CO, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem

zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, Oxo, CO(R71), Hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_6)-Alkyl, oder SO_2CH_3;

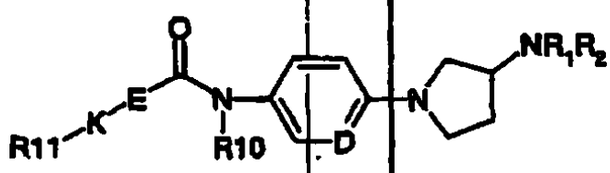
R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Formel Ib aufweisen



(Ib)

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, -(CR78R79)$_o$–R12, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, CO-(C_1-C_8)-Alkyl, -CO-$(CH_2)_o$–R12, CO-Aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), O(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))$_r$CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2

zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF_3, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C$_1$-C$_6$)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO_2CH_3, wobei R1 und R2 nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3;

s 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl;

R18 H, (C_1-C_6)-Alkyl, CO(C_1-C_6)-Alkyl, CO(R33);
oder
R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))$_t$(R39), CO(C(R37)(R38))$_t$(R39), CO(C_1-C_8)-Alkyl, COCOO(C_1-C_8)-Alkyl, COO(R40), S(O)$_u$(R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;
oder
R34 und R35
optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_6)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C_3-C_8)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_6)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl;

R41 (C_1-C_8)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und

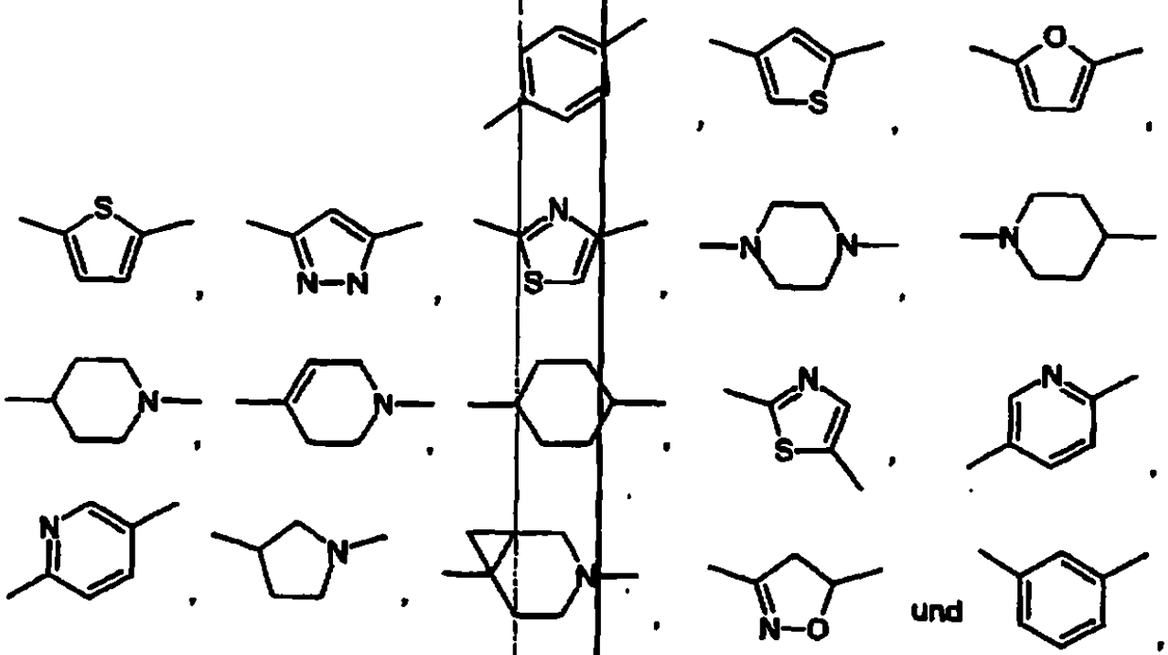
Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-Alkyl, OH, (C_1-C_8)-Alkoxy-(C_1-C_8)-alkyl;

R80, R81 unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R10 H, (C1-C8)-Alkyl;

E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65) tragen können;

R57, R58

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R65

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger monо-, bi-; tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, Hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_8)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
unabhängig voneinander H, (C_1-C_8)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C_1-C_8)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann,

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und einen oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

8. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

9. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

10. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

11. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

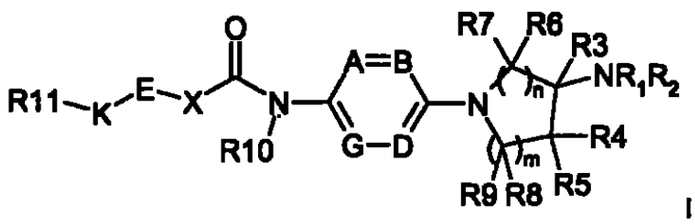
16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.

290
810

Claims "as enclosed to IPER"

1. A compound of the formula I



I

in which the meanings are

R1, R2 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, $-(CR78R79)_o-R12$, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-alkenyl, CO-(C_1-C_8)-alkyl, $-CO-(CH_2)_o-R12$, CO-aryloxy-(C_1-C_4)-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; or R1 and R2 form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 4 to 10-membered mono-, bi- or spirocyclic ring which, apart from the nitrogen atom, may comprise 0 to 2 additional heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the heterocyclic ring system may additionally be substituted by F, Cl, CF_3, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-alkylene-aryl, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C_1-C_6)-alkyl, N(R31)(R32) or SO_2CH_3;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r independently of one another 1, 2, 3;

s 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 independently of one another a phenyl ring which may comprise 0-1 nitrogen atoms;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
independently of one another H, (C_1-C_6)-alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-alkyl, $CO(C_1-C_8)$-alkyl, CO(R33);

or

R17 and R18, R21 and R22, R27 and R28, R31 and R32
independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_8)-alkyl, oxygen and sulfur;

R33 a 5-10 membered aromatic ring system which may comprise a further heteroatom from the group of nitrogen, oxygen and sulfur and may be substituted by F, Cl, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-alkyl, O-(C_0-C_8)-alkylene-aryl, CN, S-(C_1-C_8)-alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 membered mono-, bi- or spirocyclic ring which may comprise one or more heteroatoms from the group of N, O and S, and the 3-12 membered ring may comprise further substituents such as F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_0-C_8)-alkylene-aryl, (C_0-C_8)-alkylene-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), $(C(R37)(R38))_t(R39)$, $CO(C(R37)(R38))_t(R39)$, $CO(C_1-C_8)$-alkyl, $COCOO(C_1-C_8)$-alkyl, COO(R40), $S(O)_u(R41)$;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

or

R34 and R35
optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_8)-alkyl, oxygen and sulfur and may optionally be substituted by 1-2 oxo groups;

R36, R39 independently of one another (C_3-C_8)-cycloalkyl, 5-10 membered aromatic ring system which may comprise 0-2 further heteroatoms from the group of nitrogen, oxygen and sulfur and may be substituted by F, Cl, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl;

R40 H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_0-C_8)-alkylene-aryl;

R41 (C_1-C_6)-alkyl, 5-10 membered aromatic ring system which may comprise 0-2 further heteroatoms from the group of nitrogen, oxygen and sulfur and may be substituted by F, Cl, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl;

R78, R79 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, OH, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R80, R81 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R3 H, (C_1-C_6)-alkyl;

R4, R5 independently of one another H, (C_1-C_6)-alkyl, OH, O-(C_1-C_6)-alkyl, O-CO(C_1-C_6)-alkyl, S-(C_1-C_6)-alkyl;

R6, R7, R8, R9
H;
or
R6 and R7, R8 and R9
independently of one another optionally oxo;

n 1;

m 1;

A, B, D, G independently of one another N, C(R42);
or
the groups A and B or D and G are each C(R42) and together form an ortho-phenylene unit to result overall in a 1,4-bisubstituted naphthalene system;

R42 H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl, (C_0-C_8)-alkylene-aryl, O-(C_0-C_8)-alkylene-aryl, N(R43)(R44), SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

or

R43 and R44, R45 and R46
independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur;

R48, R50, R51
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, aryl;

R84, R85 H;

R86 H, (C_1-C_6)-alkyl;

x 0, 1, 2;

R10 H, (C_1-C_8)-alkyl;

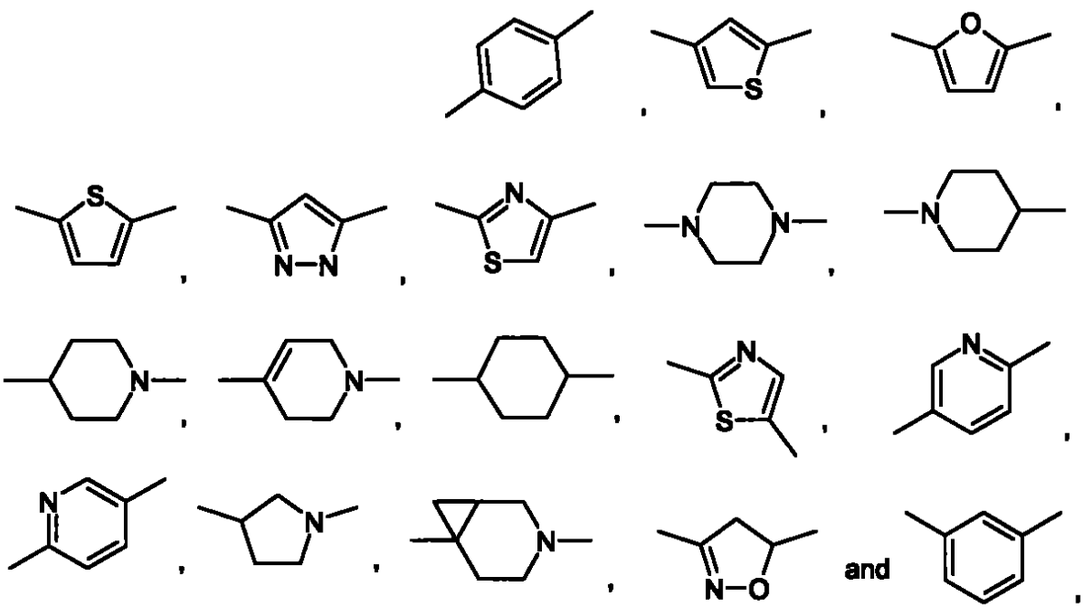
X N(R52), a bond, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;

Y O, S, N(R89);

R89 H, (C_1-C_8)-alkyl;

R52, R53, R54
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

E is selected from the group consisting of



and

which may optionally have substituents from the group of H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

R57, R58
: independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R65
: independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, aryl;

K
: a bond, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v
: 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70
: independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R11
: H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-alkenyl, (C_3-C_8)-alkynyl, a 3 to 10-membered mono-, bi-, tri- or spirocyclic ring which may comprise 0 to 4 heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the ring system may additionally be substituted by F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl,

hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_8)-alkylene-aryl, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C_1-C_6)-alkyl, N(R76)(R77) or SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

or

R72 and R73, R76 and R77
independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur; or

the N-oxides and the physiologically tolerated salts thereof.

2. A compound of formula I as claimed in claim 1,

in which the meanings are

R1, R2 independently of one another are H, (C_1-C_8)-alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), CO(C(R23)(R24))$_s$O(R25); or R1 and R2 form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 4 to 10-membered mono- or bicyclic ring which, apart from the nitrogen atom, may comprise 0 to 2 additional heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the heterocyclic ring system may additionally be substituted by F, Cl, CF_3, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-alkylene-aryl, oxo, CO(R26), hydroxy, N(R31)(R32) or SO_2CH_3;

o 0, 1, 2, 3, 4;

q 1 or 2;

s 0, 1, 2, 3;

R13, R14 independently of one another are a phenyl ring which may comprise 0-1 nitrogen atoms;

R15, R16, R17, R23, R24, R26, R31, R32
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R18 H, (C_1-C_8)-alkyl, CO(C_1-C_8)-alkyl;

or

R17 and R18, R31 and R32
independently of one another optionally form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring selected from pyrrolidine, piperidine, N-methylpiperazine, morpholine;

R12 OH, O-(C_1-C_8)-alkyl, O-(C_0-C_8)-alkylene-aryl, CN, 3-10 membered mono- or bicyclic ring which may comprise 1-3 heteroatoms from the group of N, O and S, and the 3-10 membered ring may comprise further substituents such as F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-alkyl, (C_0-C_2)-alkylene-aryl, N(R34)(R35), CO(C_1-C_6)-alkyl;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0 or 2;

R34, R35
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

or

R34 and R35
optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also

comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur and may optionally be substituted by 1-2 oxo groups;

R78, R79 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, OH, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R3 H;

R4, R5 independently of one another H, (C_1-C_6)-alkyl, OH, O-(C_1-C_6)-alkyl, O-CO-(C_1-C_6)-alkyl;

R6, R7, R8, R9
H;

n 1

m 1;

A, B, D, G B is N, C(R42); and A, D, G C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF_3, CN, O-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl, SO_2-CH_3, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)$_x$-O(R86);

R45, R46, R47
independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

or

R45 and R46
independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the

group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur;

R48, R51 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R84, R85 H;

R86 H, (C_1-C_6)-alkyl;

x 0, 1;

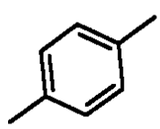
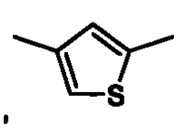
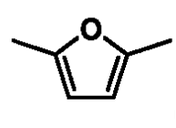
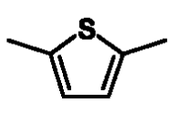
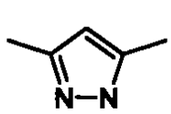
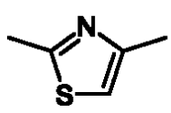
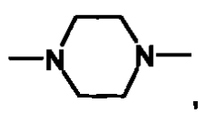
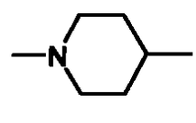
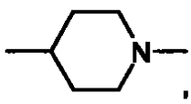
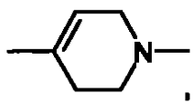
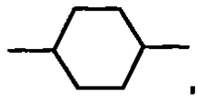
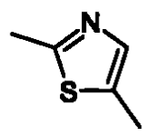
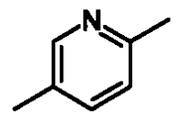
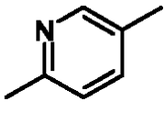
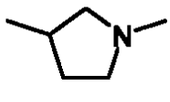
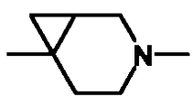
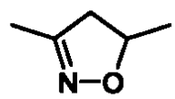
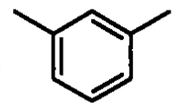
R10 H, (C_1-C_8)-alkyl;

X N(R52), a bond, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;

R52, R53, R54

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

E is selected from the group consisting of


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

and

,

MGP 879

which may optionally have substituents from the group of H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_8)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

R57, R58 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R65 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

K a bond, O, OCH_2, CH_2O, N(R66), CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2;

v 1, 2, 3;

R66, R68, R69, R70

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R11 (C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, a 3 to 10-membered mono-, bi-, tri- or spirocyclic ring which may comprise 0 to 3 heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the ring system may additionally be substituted by F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl, (C_0-C_2)-alkylene-aryl, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_8)-alkyl, N(R76)(R77) or SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R75, R76, R77

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

or

R72 and R73, R76 and R77

independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the

780
830

nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur; or

the N-oxides and the physiologically tolerated salts thereof.

3. A compound of formula I as claimed in claim 1,

in which the meanings are

R1, R2 independently of one another are H, (C_1-C_8)-alkyl, -(CR78R79)$_o$ –R12, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, CO-(C_1-C_8)-alkyl, -CO-(CH_2)$_o$ –R12, CO(C(R15)(R16))$_q$N(R17)(R18), or R1 and R2 form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 4 to 10-membered mono - or bicyclic ring which, apart from the nitrogen atom, may comprise 0 to 2 additional heteroatoms selected from the group of oxygen and nitrogen, where the heterocyclic ring system may be additionally substituted by F, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, oxo, CO(R26), hydroxy, N(R31)(R32);

o 0, 1, 2, 3;

q 1 or 2;

R15, R16, R17, R26, R31, R32
independently of one another H, (C_1-C_6)-alkyl;

R18 H, (C_1-C_6)-alkyl;

or

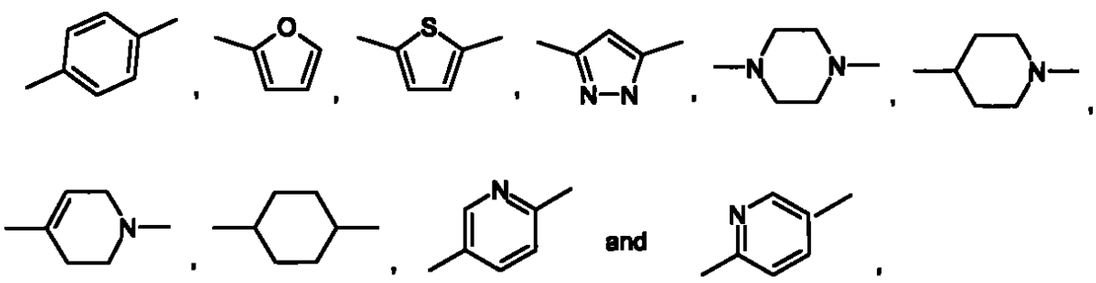
R17 and R18, R21 and R22, R27 and R28, R31 and R32
independently of one another optionally form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring selected from pyrrolidine, piperidine, N-methylpiperazine, morpholine;

R12	OH, O-(C_1-C_8)-alkyl, 3-10 membered mono- or bicyclic ring which may comprise 1-2 heteroatoms from the group of N, O and S, and the 3-10 membered ring may comprise further substituents such as F, OH, oxo, (C_1-C_8)-alkyl, CO(C_1-C_8)-alkyl;
R78, R79	independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, OH, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;
R3	H;
R4, R5	independently of one another H, OH, O-(C_1-C_8)-alkyl;
R6, R7, R8, R9	H;
n	1
m	1;
A, B, D, G	are C(R42);
R42	H, F, Cl, CF_3, CN, (C_1-C_8)-alkyl, -(CR84R85)$_x$-O(R86);
R84, R85	H;
R86	H, (C_1-C_8)-alkyl;
x	0, 1, 2; preferably 0, 1; particularly preferably 1;
R10	H, (C_1-C_8)-alkyl;

X a bond, C=C, C(R53)(R54), CH_2-CH_2;

R53, R54 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

E



which may optionally have substituents from the group of H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

R57, R58 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R65 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

K a bond, O, OCH_2, CH_2O, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C;

v 1,2;

R68, R69, R70

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R11 (C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, a 3 to 10-membered mono- or bicyclic ring which may comprise 0 to 2 heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the ring system may

1x3
833

additionally be substituted by F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C_1-C_6)-alkyl, or SO_2CH_3;

R71, R72, R75

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

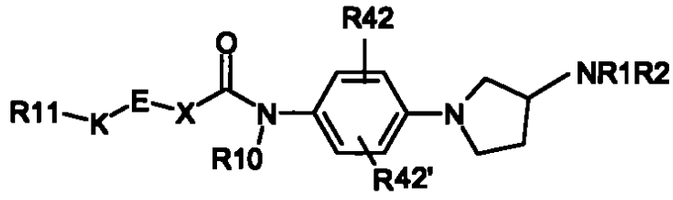
or

R72 and R73

independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur; or

the N-oxides and the physiologically tolerated salts thereof.

4. A compound as claimed in claim 1, characterized in that it has the formula Ia



Ia

in which

R1, R2 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, -$(CR78R79)_0$ –R12, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, or R1 and R2 form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 4 to 10-membered mono-, bi- or spirocyclic ring which, apart from the nitrogen atom, may comprise 0 to 2 additional heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the heterocyclic ring system may additionally be substituted by F, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_0-C_2)-alkylene-aryl, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hydroxy, N(R31)(R32) or SO_2CH_3; where R^1 and R^2 are not both

784
834

CO(R26);

o 0, 1, 2, 3, 4;

q 1, 2, 3;

s 0, 1, 2;

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32
independently of one another H, (C_1-C_6)-alkyl;

or

R17 and R18, R27 and R28, R31 and R32
independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur;

R12 OH, O-(C_1-C_6)-alkyl, O-(C_0-C_2)-alkylene-aryl, CN, S-(C_1-C_6)-alkyl, 3-12 membered mono-, bi- or spirocyclic ring which may comprise 1 to 3 heteroatoms from the group of N, O and S, and the 3-12 membered ring may comprise further substituents such as F, OH, CF_3, CN, oxo, (C_1-C_6)-alkyl, (C_0-C_2)-alkylene-aryl, N(R34)(R35), COO(R40), CO(C_1-C_6)-alkyl;

R34, R35
independently of one another H, (C_1-C_4)-alkyl;

R40 H, (C_1-C_6)-alkyl, (C_0-C_2)-alkylene-aryl;

R78, R79 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, OH, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R42, R42' independently of one another H, F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_8)-alkyl;

785
835

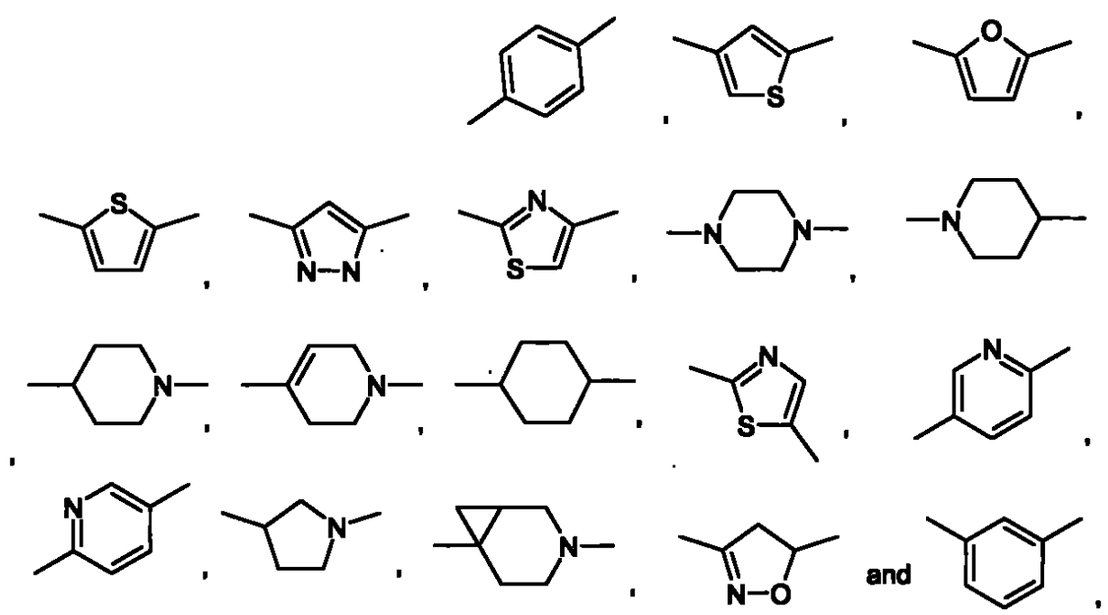
R10 H, $(C_1\text{-}C_8)$-alkyl;

X N(R52), a bond, C=C, C(R53)(R54), CH_2CH_2;

R52, R53, R54

independently of one another H, $(C_1\text{-}C_8)$-alkyl;

E



which may optionally have substituents from the group of H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-$(C_1\text{-}C_8)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

R57, R58 independently of one another H, (C1-C8)-alkyl;

R65 H, $(C_1\text{-}C_8)$-alkyl;

2006
836

K a bond, O, OCH_2, CH_2O, S, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3,

R66, R67, R68, R69, R70

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R11 (C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, a 3 to 10-membered mono-, bi-, tri- or spirocyclic ring which may comprise 0 to 4 heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the ring system may additionally be substituted by F, Cl, Br, CF_3, CN, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl, oxo, CO(R71), hydroxy, N(R75)CO(C_1-C_6)-alkyl, or SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

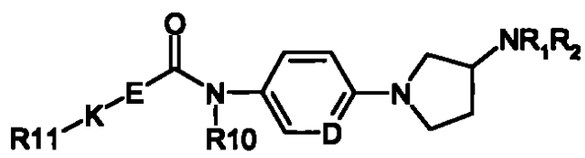
or

R72 and R73, R76 and R77

independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur; or

the N-oxides or the physiologically tolerated salts thereof.

5. Compounds as claimed in claim 1, characterized in that they have the formula Ib



(Ib)

in which:

R1, R2 independently of one another H, $(C_1\text{-}C_8)$-alkyl, $-(CR78R79)_o-R12$, $(C_1\text{-}C_4)$-alkoxy-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$-alkenyl, CO-$(C_1\text{-}C_8)$-alkyl, -CO-$(CH_2)_o-R12$, CO-aryloxy-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), $CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18)$, $CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22)$, $CO(C(R23)(R24))_sO(R25)$; or R1 and R2 form together with the nitrogen atom to which they are bonded a 4 to 10-membered mono-, bi- or spirocyclic ring which, apart from the nitrogen atom, may comprise 0 to 2 additional heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the heterocyclic ring system may additionally be substituted by F, Cl, CF_3, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, O-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkoxy-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, hydroxy-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_0\text{-}C_2)$-alkylene-aryl, oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), hydroxy, COO(R29), $N(R30)CO(C_1\text{-}C_8)$-alkyl, N(R31)(R32) or SO_2CH_3, where R1 and R2 are not both CO(R26);

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r independently of one another 1, 2, 3;

s 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 independently of one another a phenyl ring which may comprise 0-1 nitrogen atoms;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30,

788
330

R31, R32

independently of one another H, (C_1-C_6)-alkyl;

R18 H, (C_1-C_6)-alkyl, CO(C_1-C_6)-alkyl, CO(R33);;

or

R17 and R18, R21 and R22, R27 and R28, R31 and R32

independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom may, also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_6)-alkyl, oxygen and sulfur;

R33 a 5-10 membered aromatic ring system which may comprise a further heteroatom from the group of nitrogen, oxygen and sulfur and may be substituted by F, Cl, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl;

R12 is OH, O-(C_1-C_6)-alkyl, O-(C_0-C_8)-alkylene-aryl, CN, S-(C_1-C_6)-alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 membered mono-, bi- or spirocyclic ring which may comprise one or more heteroatoms from the group of N, O and S and the 3-12 membered ring may comprise further substituents such as F, Cl, Br, OH, CF_3, CN, oxo, O-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl, O-(C_0-C_8)-alkylene-aryl, (C_0-C_8)-alkylene-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))$_t$ (R39), CO(C(R37)(R38))$_t$ (R39), CO(C_1-C_6)-alkyl, COCOO(C_1-C_6)-alkyl, COO(R40), S(O)$_u$ (R41);

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

Independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

or

R34 and R35

789
839

optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-(C_1-C_8)-alkyl, oxygen and sulfur and may optionally be substituted by 1-2 oxo groups;

R36, R39 independently of one another (C_3-C_8)-cycloalkyl, 5-10 membered aromatic ring system which may comprise 0-2 further heteroatoms from the group of nitrogen, oxygen and sulfur and may be substituted by F, Cl, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl;

R40 H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_2-C_8)-alkenyl, (C_0-C_8)-alkylene-aryl;

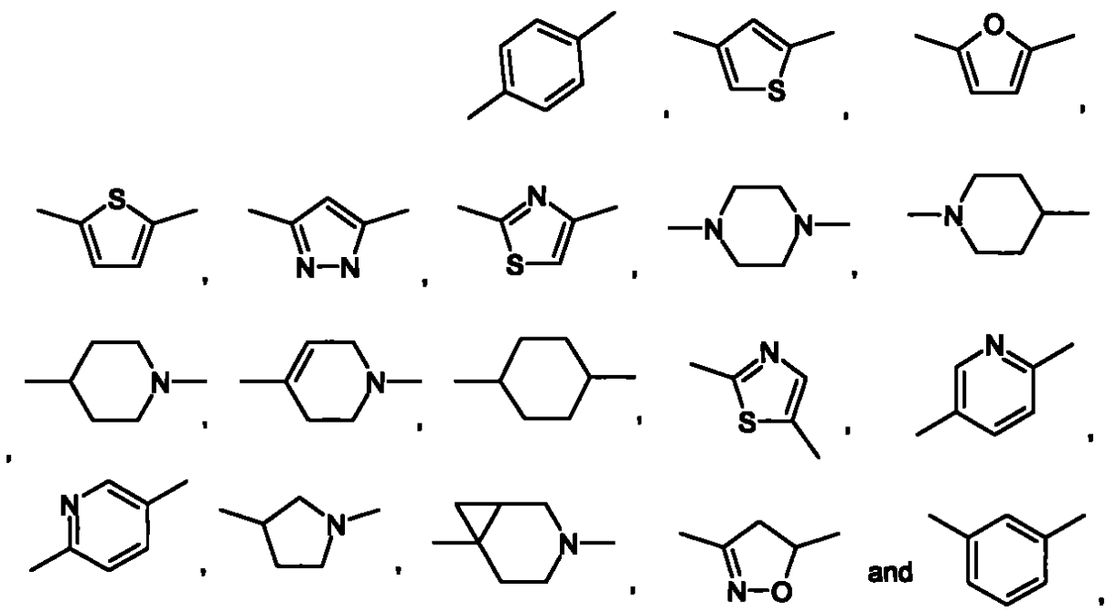
R41 (C_1-C_8)-alkyl, 5-10 membered aromatic ring system which may comprise 0-2 further heteroatoms from the group of nitrogen, oxygen and sulfur and may be substituted by F, Cl, (C_1-C_8)-alkyl, O-(C_1-C_8)-alkyl;

R78, R79 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, hydroxy-(C_1-C_4)-alkyl, OH, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl;

R80, R81 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R10 H, (C_1-C_8)-alkyl;

E



and

which may optionally have substituents from the group of H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, OCF_3, O-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, N(R57)(R58), SO_2-CH_3, CO(R65);

R57, R58 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R65 independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl, aryl;

K a bond, O, OCH_2, CH_2O, S, SO, SO_2, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), $(C(R69)(R70))_v$, CO, C=C, C≡C, SCH_2, SO_2CH_2;

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70

independently of one another H, (C_1-C_8)-alkyl;

R11 H, (C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_4)-alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_8)-alkenyl, (C_3-C_8)-alkynyl, a 3 to 10-membered mono-, bi-, tri- or spirocyclic ring which

841

may comprise 0 to 4 heteroatoms selected from the group of oxygen, nitrogen and sulfur, where the ring system may additionally be substituted by F, Cl, Br, CF_3, CN, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, O-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkoxy-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, hydroxy-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_0$-$C_8)$-alkylene-aryl, oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), hydroxy, COO(R74), N(R75)CO$(C_1$-$C_8)$-alkyl, N(R76)(R77) or SO_2CH_3;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

independently of one another H, $(C_1$-$C_8)$-alkyl;

or

R72 and R73, R76 and R77

independently of one another optionally together with the nitrogen atom to which they are bonded a 5-6 membered ring which, apart from the nitrogen atom, may also comprise 0-1 further heteroatoms from the group of N-$(C_1$-$C_8)$-alkyl, oxygen and sulfur;

the N-oxides and the physiologically tolerated salts thereof.

6. A medicament comprising one or more of the compounds as claimed in claims 1 to 5.

7. A medicament comprising one or more of the compounds as claimed in one of claims 1 to 5 and one or more anorectic active ingredients.

8. A compound of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5 for use as medicament for the prophylaxis or treatment of obesity.

9. A compound of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5 for use as medicament for the prophylaxis or treatment of type II diabetes.

10. A compound of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5 in combination with at least one further anorectic active ingredient for use as medicament for the prophylaxis or treatment of obesity.

11. A compound of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5 in combination with at least one further anorectic active ingredient for use as medicament for the

prophylaxis or treatment of of type II diabetes.

12. A process for producing a medicament comprising one or more of the compounds of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5, which comprises mixing the active ingredient with a pharmaceutically suitable carrier and converting this mixture into a form suitable for administration.

13. The use of the compounds of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5 for producing a medicament for weight reduction in mammals.

14. The use of the compounds of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5 for producing a medicament for the prophylaxis or treatment of obesity.

15. The use of the compounds of the formula I as claimed in one of claims 1 to 5 for producing a medicament for the prophylaxis or treatment of type II diabetes.

16. The use of the compounds of the formula I as claimed in any of claims 1 to 5 for producing a medicament for the treatment of disturbances of well being and other psychiatric indications, and for the treatment of disorders associated with the circadian rhythm and for the treatment of drug abuse.

17. The use of the compounds of the formula I as claimed in any of claims 1 to 5 for preparing a medicament having a MCH-receptor antagonistic activity.

57394
793
843

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: APD62429PC
Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001342	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*: 13/02/2004	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)*: 14/02/2003
Bezeichnung der Erfindung: Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre 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.)*	Telefonnr.:
Aventis Pharma Deutschland GmbH 65926 Frankfurt am Main, DE	Telefaxnr.:
	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): 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):**

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 Fortsetzungsblatt angegeben.**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

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.)*

HÖRSCHLER, Wolfram
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim, DE

Telefonnr.: 0621/ 42271-0

Telefaxnr.: 0621/ 42271-31

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage
   ☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung
   der Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung
   ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
   der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
   ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit einer Erklärung)
   ☒ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
   der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
   ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
   aufgenommen wird.
2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf der nach Regel 69.1 Absatz d maßgeblichen Frist aufgeschoben wird.
4. ☐ Der Anmelder wünscht ausdrücklich, daß die internationale vorläufige Prüfung bereits vor Ablauf der nach Regel 54*bis*.1 Absatz a maßgeblichen Frist beginnt.

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch ;

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt die Auswahl aller Vertragsstaaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind.

795
845

Blatt Nr. 3

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001342

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	:	24	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	:	13	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): 45524
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.

Wolfram Höschler
European Patent Attorney

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 *54bis*.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 *54bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist.
8. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf der nach Regel *54bis*.1 Absatz a vorgeschriebenen Frist, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

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)* APD62429PC

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre 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.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH

65926 Frankfurt am Main, DE

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

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.)*

SCHWINK, Lothar
Am Hintertor 2
35260 Stadtallendorf, DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem 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.)*

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim, DE

Telefonnr.: 0621/42271-0

Telefaxnr.: 0621/42271-31

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

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.)*

STENGELIN, Siegfried
Sachsenring 27
65817 Eppstein, DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

GOSSEL, Matthias
Im Lorsbachtal 17a
65719 Hofheim, DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

BÖHME, Thomas
Höngenstr. 49
65428 Rüsselsheim, DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

HESSLER, Gerhard
Im Langgewann 53
65719 Hofheim, DE

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

795
848

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.)*

STAHL, Petra
Pestalozzistr. 16
60385 Frankfurt, DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

GRETZKE, Dirk
Kaulbachstr. 57
60596 Frankfurt, DE

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:
- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

---

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrechtbestimmt

☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrechtbestimmt

☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrechtbestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

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) 14/Februar/2003	103 06 250.5	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ 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) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* *Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitglied sowohl der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den auch 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)	:	5
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	352
Ansprüche	:	36
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	
Teilanzahl	:	394
Sequenzprotokoll	:	
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	:	394

(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))
- (i) ☐ Sequenzprotokoll
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))
- (i) ☐ Sequenzprotokoll
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden
- (i) ☐ Sequenzprotokoll: .....
- (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 *(trennen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)*

		Anzahl
1. ☒	Blatt für die Gebührenberechnung	1
2. ☐	Original einer gesonderten Vollmacht	
3. ☐	Original einer allgemeinen Vollmacht	
4. ☒	Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 45524	1
5. ☐	Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	
6. ☒	Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: (1)	1
7. ☐	Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	
8. ☐	Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	
9. ☐	Sequenzprotokoll 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 Sequenzprotokoll identisch ist	
10. ☐	Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll *(Art und Anzahl der Datenträger)*	
(i) ☐	Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b*quater*) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	
(ii) ☐	*(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b*quater*)	
(iii) ☐	zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	
11. ☒	Sonstige *(einzeln aufführen)*: EPA Form 1010	1

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 ohnedies aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Dr. Michael Huhn
European Patent Attorney

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:

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Article 31(7) and Rule 61.3)

To:

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
ALLEMAGNE

Isenbruck | Bösl · Hörschler | Wichmann | Huhn, Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12 D-68165 Mannheim

20. Juli 2005

Frist:
Vorfrist:
WV:

Date of mailing *(day/month/year)*	14 July 2005 (14.07.2005)
Applicant's or agent's file reference	APD62429PC
	IMPORTANT INFORMATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2004/001342	13 February 2004 (13.02.2004)	14 February 2003 (14.02.2003)

Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
   National: BG, CA, CN, CZ, DE, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP: BW, 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, BW, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NA, 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. Since the election(s) was (were) made after the expiration of 19 months from the priority date, the applicant is reminded that he must, subject to the following paragraph, enter the national phase within 20 months from the priority date (or later in some Offices) before some of the designated Offices in respect of which Article 22(1), as modified with effect of 1 April 2002, does not apply, by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application.

   However, in respect of most other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, the *PCT Newsletter* and the WIPO Internet site, updated regularly.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 89 70

Form PCT/IB/332 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim
ALLEMAGNE

B1
B2
B3
Sekr
EDV
Abtg.

Isenbruck | Bösl | Hörschler
Wichmann | Huhn, Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim

23. Juni 2005

Date of mailing (day/month/year)	Frist:	
16 June 2005 (16.06.2005)	Vorfrist:	IMPORTANT NOTICE
	WV:	

Applicant's or agent's file reference	International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
APD62429PC	PCT/EP2004/001342	13 February 2004 (13.02.2004)	14 February 2003 (14.02.2003)

Applicant

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
26 August 2004 (26.08.2004)

   AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, RU, SY, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), 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).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated or elected Office(s) listed above, 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.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (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.

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 89 70

Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (January 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

B1	
B2	
B3	
Sekr	

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An
HÖRSCHLER, Wolfram
ISENBRUCK BÖSL HÖRSCHLER
WICHMANN HUHN
Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim
ALLEMAGNE

Isenbruck | Bösl | Hörschler |
Wichmann | Huhn, Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
D-68165 Mannheim
- 2. Mai 2005

Frist
Vorfrist:

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)*	28-04-2005
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: APD62429PC	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP2004/001342	13/02/2004	14/02/2003

Anmelder
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

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:

14/02/2005

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

[X] dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).

[ ] dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).

[ ] dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. [ ] ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt nach dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt der Antrag in bezug auf einige Ämter nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase auf 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monate ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)) und die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen sind daher innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum vorzunehmen. In bezug auf einige andere Ämter dagegen kann die Frist von 30 (oder mehr) Monaten dennoch Anwendung finden. Siehe Anhang zu Formblatt PCT/IB/301. Genaue Angaben zu den jeweils geltenden Fristen in den einzelnen Ämtern enthält der *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II, Nationale Kapitel sowie die Website der WIPO.

[ ] *(falls zutreffend)* Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	pp. E. Reisinger HELL J J Tel. (+49-89) 2399-2879

Europäisches Patentamt · European Patent Office · Office européen des brevets

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Patentanwälte
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
ALLEMAGNE

B1	
B2	
B3	
Sekr	
EDV	
Abtg.	

Date of mailing *(day/month/year)*	16 September 2004 (16.09.2004)
Applicant's or agent's file reference	APD62429PC
	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2004/001342	13 February 2004 (13.02.2004)	14 February 2003 (14.02.2003)

Applicant

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
26 August 2004 (26.08.2004)

   CH

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), 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).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   FI, LU, SE, TZ, UG, ZM

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **20 MONTHS** from the priority date.

   In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 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.

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 89 70

8/05/05

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ISENBRUCK, Günter
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann
Huhn
Theodor-Heuss-Anlage 12
68165 Mannheim
Germany

Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn Theodor-Heuss-Anlage 12 D-68165 Mannheim

29. März 2004

Date of mailing (day/month/year) 19 March 2004 (19.03.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference APD62429PC	
International application No. PCT/EP2004/001342	International filing date (day/month/year) 13 February 2004 (13.02.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 14 February 2003 (14.02.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
14 Febr 2003 (14.02.2003)	103 06 250.5	DE	27 Febr 2004 (27.02.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer
M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 9838

806 05

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079788 00000000 Folios: 005
Fecha (AMD): 2005-08-11 16:51:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (✓)	INCOMPLETA ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( ) ( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( ) ( )

Firma Responsable:

Fecha:

05 79788

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	05 79788
	Solicitud internacional	EP2004/001342
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8471

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 SET. 2005
adpal