06-98640

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-98640

54. **TÍTULO** ANTAGONISTAS DE CGRP SELECCIONADOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION ASI COMO SU USO COMO MEDICAMENTO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/551 // A61P25/06.

71. **SOLICITANTE** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN 55216,
REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 29/09/2006.

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098640- -00000-0000
Fec 2006-09-29 17 53 53 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Fve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 505

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-10-06

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

Nombre. **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de República Federal de Alemania

Dirección Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
República Federal de Alemania

Domicilio Ingelheim am Rhein 55216
República Federal de Alemania

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

3 REPRESENTANTE O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN
C C ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438 019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Stephan Georg MUELLER**
Maelzerstrasse 13
88447 Warthausen
República Federal de Alemania

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

3. **Philipp LUSTENBERGER**
Maelzerstrasse 8
88447 Warthausen
República Federal de Alemania

4. **Dirk STENKAMP**
Bonifaz-Locher-Weg 8
88400 Biberach
República Federal de Alemania

5. **Alexander DREYER**
Stockaecker 53
88484 Gutenzell-Hürbel
República Federal de Alemania

6. **Kirsten ARNDT**
Vorarlberger Strasse 51
88400 Biberach
República Federal de Alemania

7. **Henri DOODS**
Freiherr-von-koening-Strasse 6
88447 Warthausen
República Federal de Alemania

8. **Gerhard SCHAENZLE**
Sophie von La Roche Weg 10
88400 Biberach-Mettenberg
República Federal de Alemania

9. **Marco SANTAGOSTINO**
Obere Schugelestr 22
88441 Mittelbiberach
República Federal de Alemania

10. **Fabio PALEARI**
Via Buonarroti 119
20052 Monza
Italia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003094 Fecha: 23 de marzo de 2005
Publicación Internacional No WO 2005/092880 A1 Fecha: 6 de octubre de 2005

6 Título (54)

ANTAGONISTAS DE CGRP SELECCIONADOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION ASI COMO SU USO COMO MEDICAMENTO

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/004 A61K31/551 // A61P25/06

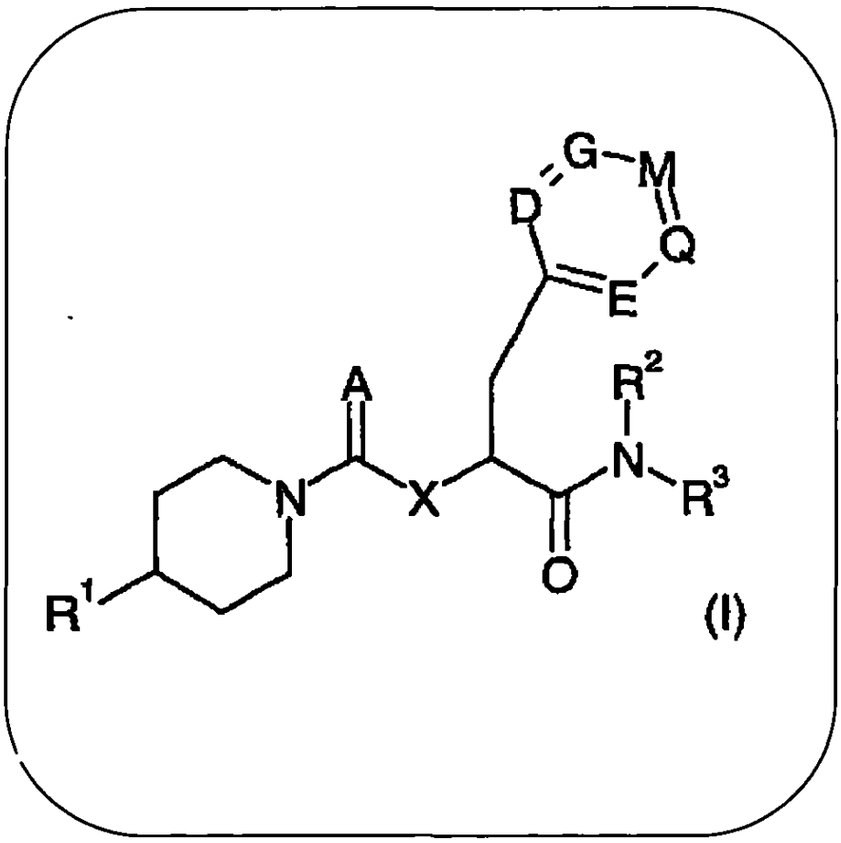
8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	29 de marzo de 2004	DE 10 2004 015 723.5

9 **Comprobante de pago No.:** 06-73,833 **Fecha:** 25 de septiembre de 2006

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463 000 oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros. VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1 ☒ Publicación Internacional WO 2005/092880

2. ☒Extracto de publicación.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha alli indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. ----------

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH,domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----------
está constituída y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER ----------

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos para la Nación US $ 6.-
Fondo Rotatorio US $ 100.-
Tasa consular US $ 1 x DM 1,60 = DM 169.60 **PAGADO**

COPIA HASTA AQUI FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
20 SET 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

DIRECCION DE LEGALIZACIONES
CANCILLERIA DE BOGOTA D C

LUZ ...
TRADUCTORA - INTERP...
1-104133
Resolución No 56 ...

...ISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
...OCUMENTO DE LAS FIRMAS INDICADAS

...ENTE EL CIRCULO DE BOGOTA, PAGO CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2006
JUAN MANUEL BOTERO RESTREPO
NOTARIO

...AL DE COLOMBIA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SIGLO XXI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY

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

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

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

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

Given and signed thus/Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa. ppa

Dr. Dieter Laudien — Dr. Gerhard Huber

Signature — Firma

COMO FIEL COPIA DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

COMO NOTARIO SE... DE BOGOTA, HAGO CO... FOTOCOPIA COINCIDE ... QUE HE TENIDO ...

28 SET 2006

JUAN MANUEL BOTERO PEDINA
NOTARIO

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR.Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.

2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim

Landgericht Mainz

Landgericht Mainz

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2006
MANUEL ESTEVEZ NOTARIO

- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedrückten Dienst - ~~xxxxxxxx~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war. -

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000.-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20.-
Mainz, den 13. DEZ. 1995
Amtsinspektor

Landgericht Mainz

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 833; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BUEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

LUZ ARMINDA DE PAEZ
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución No 555 Ministerio

Legalización

Protocolo notarial No. 2659775 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chem., domiciliado en

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 SET 2006

JUAN MANUEL BOTERO PEDINA

a quienes conozco en persona.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hun

Fdo.: firma ilegible
El notario suplente
del notario de Ingelheim
Prof. Dr. Weirich

(Hilo y oblea roja en relieve:)
El notario suplente - Ingelheim

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

COTEJADO CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos noventa y cinco

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Luttenberg).

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
Impuesto del 26 de julio 1957
Gaceta Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 176 de 13 de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996. Pagados derechos y Fondo Rotatorio US$ 106.--

---

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

Santafé de Bogotá, 8 de enero de 1996.

LUZ ARANGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución 0999 Ministerio

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

28 SET 2006

JUAN MANUEL BOTERO PEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

_____

_____

C. C. _____

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA) EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11: 33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

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

28 SET 2006

JUAN BAUTISTA BOTERO PALOMINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA SE AUTENTICA DE CONFORMIDAD CON LAS FUNCIONES

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

TELEFAX (57) (1) [illegible] 4850
TELEX 45479 CAVE CO
(23)1740 7375 CAVE UC

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COPIA DE TEXTO DEL DOCUMENTO QUE HAGO CONSTAR ES FOTOCOPIA QUE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
28 SET 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,.D. C. 11 ENE 1996

Ante LN, PABLO MENDEZ BARRIAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA,

Compareció(eron) [illegible]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 28729274 3380194

y la(s) Libreta(s) Militar(es).

domiciliada(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

[illegible]

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA ES IGUAL AL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 SEP 2006

NOTARIO

[illegible]

[illegible]

NOTARIA SEXTA

Notario Sexto Encargado

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Buro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Oktober 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/092880 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 401/04, 401/14, A61K 31/551, A61P 25/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003094

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Marz 2005 (23 03 2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
DE 10 2004 015 723.5
29 März 2004 (29.03.2004) DE

(71) Anmelder *(nur fur AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE], Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE)

(71) Anmelder *(nur fur DE)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE], Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **MUELLER, Stephan, Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE], Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE], Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE) **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **DREYER, Alexander** [DE/DE], Stockaecker 53, 88484 Gutenzell-Hurbel (DE) **ARNDT, Kirsten** [DE/DE], Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE], Freiherr-von-Koenig-Str 6, 88447 Warthausen (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE], Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach-Mettenberg (DE). **SANTAGOSTINO, Marco** [IT/IT], Vicolo San Giacomo #1, I-20013 Magenta (IT) **PALEARI, Fabio** [IT/IT], Via Buonarroti 119, I-20052 Monza (IT).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE)

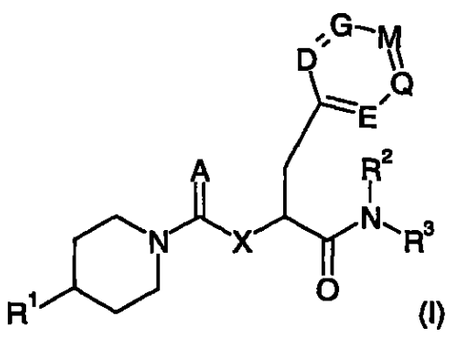
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfugbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, 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, SM, 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 verfugbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

[Fortsetzung auf der nachsten Seite]

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I), in which A, X, D, E, G, M, Q and R^1 to R^3 are defined as in Claim 1, to their tautomers, isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and their salts as well as the hydrates of the salts, particularly their physiologically compatible salts having inorganic or organic acids, to medicaments containing these compounds, to their use, and to methods for the production thereof

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

WO 2005/092880 A1

TJ, TM), europaisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

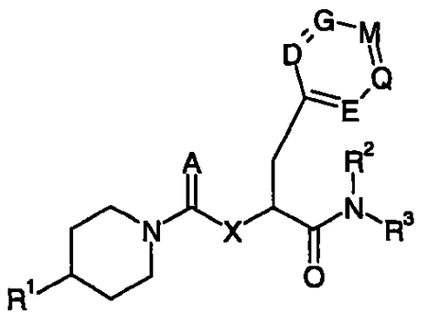
— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist, Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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

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

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



, (I)

in denen A, D, E, G, M, Q, X, R^1, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

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

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten können,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkenyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-6}-Alkoxy-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkinyl-, Thiohydroxy-, C_{1-6}-Alkylthio-, C_{3-6}-Alkenylthio-, C_{3-6}-Alkinylthio-, Amino-, C_{1-6}-Alkyl-amino-, C_{3-6}-Alkenyl-amino-, C_{3-6}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-6}-alkyl-, Di(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-6}-alkyl-, Amino-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Amino-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-6}-Alkoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkenyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-

C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfinyl-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfinyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfinyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-6}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkenylaminosulfonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkinylaminosulfonyl- oder Di-(C_{3-6}-alkinyl)-aminosulfonylgruppe bedeuten

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine C_{1-6}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-6}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

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

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel I verknüpft sind oder

über zwei Kohlenstoffatome, über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom mit dem Piperidinring in Formel I spirocyclisch verknüpft sind,

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

an einem der Stickstoffatome durch eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-(C_{1-3}-Alkyl)-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-(C_{1-3}-Alkyl)-imidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-C_{1-3}-Alkyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-C_{1-3}-Alkyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenyl- oder Pyridinring kondensiert sein

können,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-C_{1-3}-Alkyl-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-C_{1-3}-Alkyl-imidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogenatome, C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkenyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-6}-Alkoxy-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkinyl-, Thiohydroxy-, C_{1-6}-Alkylthio-, C_{3-6}-Alkenylthio-, C_{3-6}-Alkinylthio-, Amino-, C_{1-6}-Alkyl-amino-, C_{3-6}-Alkenyl-amino-, C_{3-6}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-6}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-6}-alkyl-, Amino-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Amino-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-6}-Alkoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkenyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfinyl-,

C_{2-6}-Alkenyl-sulfinyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfinyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-6}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkenylaminosulfonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkinylaminosulfonyl-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-aminosulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

wobei die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a, R^b, R^c und R^1 vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

R^2 das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, C_{3-6}-Alkenylamino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)amino-, C_{3-6}-Alkinylamino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-, C_{2-6}-Alkenylcarbonylamino-, C_{2-6}-Alkinylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C_{2-7}-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-,

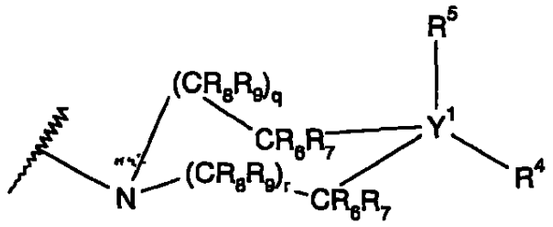
C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-thio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 enthaltenen Alkylgruppe oder einem in R^2 enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an welches R^2 und R^3 gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann,

oder

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



, (II)

in der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl- oder Cyclo-C_{3-7}-alkenylgruppe, eine Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkenoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkinoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-thio-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, *S,S*-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C_{1-6}-Alkyl)-4-piperidinylcarbonyl- und 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- bis vierfach durch Hydroxy-, C_{1-6}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-7}-cycloalkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-C_{1-3}-alkyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxy-, C_{1-6}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C_{1-3}-alkylsubstituierte Cyclo-C_{3-7}-alkylcarbonyl-, Azacyclo-C_{4-7}-alkylcarbonyl-, Diazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonyl- oder Oxazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein

können,

wobei die in den für R^4 vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-amino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-C_{1-4}-alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylthio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,

einen C_{1-4}-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, 4 C_{1-4}-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4}-Alkyl)-, -N(C_{3-4}-Alkenyl)-, -N(C_{3-4}-Alkinyl)-, -N(Cyclo-C_{3-7}-alkyl)-, -N(C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl)-, -N(Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl)- oder -N(C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl)- ersetzt sein kann,

224

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-4}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

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

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxy-

carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

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

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

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

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

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

In den vor- und nachstehenden Definitionen ist unter einer in ω-Stellung substituierten Gruppe eine terminal substituierte Gruppe,

unter einem Halogenatom ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom und

unter einer von einem Heteroatom isolierten Doppel- oder Dreifachbindung eine Doppel- oder Dreifachbindung, die über mindestens ein gesättigtes Kohlenstoffatom mit einem Heteroatom verknüpft ist, zu verstehen.

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

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

26

R^2 das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, C_{3-6}-Alkenylamino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)amino-, C_{3-6}-Alkinylamino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-, C_{2-6}-Alkenylcarbonylamino-, C_{2-6}-Alkinylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C_{2-7}-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

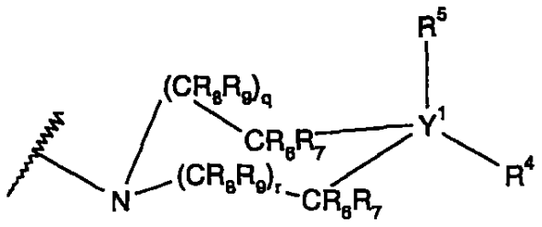
wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-thio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 enthaltenen Alkylgruppe oder einem in R^2 enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an welches R^2 und R^3 gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann,

oder

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



, (II)

in der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkenoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkinoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-thio-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- und Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C_{1-6}-Alkyl)-4-piperidinylcarbonyl- und 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- bis vierfach durch C_{1-6}-Alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-C_{1-3}-alkyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-6}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-,

Pyridinylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C_{1-3}-alkylsubstituierte Cyclo-C_{3-7}-alkylcarbonyl-, Azacyclo-C_{4-7}-alkylcarbonyl-, Diazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonyl- oder Oxazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein können,

wobei die in den für R^4 vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-amino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-C_{1-4}-alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylthio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom,

einen C_{1-4}-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, 4 C_{1-4}-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4}-Alkyl)-, -N(C_{3-4}-Alkenyl)-, -N(C_{3-4}-Alkinyl)-, -N(Cyclo-C_{3-7}-alkyl)- oder -N(C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-4}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder

verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

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

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

über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom spirocyclisch verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C_{1-4}-Alkyl)-pyrazolylgruppe substituiert sein können und

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

kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C_{1-4}-Alkyl)-pyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch C_{1-6}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, C_{1-6}-Alkoxy-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-C_{1-4}-alkylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino- oder C_{1-4}-Alkylcarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können, und

alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 und R^3 wie voranstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

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

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind oder

über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom spirocyclisch verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

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

wobei die in R^1 enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch Methyl-, Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Cyano- Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R^1

definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^1 eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno-[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend unter R^1 erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze,

insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder -Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-4}-alkenyl-, Hydroxy-C_{3-4}-alkinyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{3-4}-alkenyl-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{3-4}-alkinyl-, Thiohydroxy-, C_{1-4}-Alkylthio-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-,

C_{3-4}-Alkenyl-amino-, C_{3-4}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-4}-alkyl-, Amino-C_{3-4}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-4}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-4}-alkenyl-, Amino-C_{3-4}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-4}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-4}-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, C_{3-4}-Alkenoxy-carbonyl-, C_{3-4}-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, C_{3-4}-Alkenyl-aminocarbonyl-, C_{3-4}-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-C_{3-4}-(alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Formyl-C_{3-4}-alkenyl-amino-, Formyl-C_{3-4}-alkinyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{3-4}-alkenyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{3-4}-alkinyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-, C_{2-4}-Alkenyl-sulfonyl-, C_{2-4}-Alkinyl-sulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, C_{2-4}-Alkenyl-sulfinyl-, C_{2-4}-Alkinyl-sulfinyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-4}-alkylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-4}-alkenylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-4}-alkinylamino-, Amino-sulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-4}-Alkenylamino-sulfonyl-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-aminosulfonyl-, C_{3-4}-Alkinylaminosulfonyl- oder Di-(C_{3-4}-alkinyl)-aminosulfonylgruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend für R^a, R^b und R^c definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a, R^b und R^c vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-4}-Alkenyl- oder C_{3-4}-Alkinylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

und alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder -Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-2}-alkyl-, Hydroxy-C_3-alkenyl-, Hydroxy-C_3-alkinyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{1-2}-alkyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, C_{3-4}-Alkenyl-amino-, C_{3-4}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-2}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-2}-alkyl-, Amino-C_3-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_3-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_3-alkenyl-, Amino-C_3-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_3-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_3-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-4}-alkylamino-, Aminosulfonyl-,

C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonylgruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend für R^a, R^b und R^c definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können, und

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a, R^b und R^c vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-4}-Alkenyl- oder C_{3-4}-Alkinylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

40

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder -Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-

C_{3-6}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-2}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-2}-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino- oder C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-aminogruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend für R^a, R^b und R^c definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen

Ringes miteinander verbunden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder -

Halogenatom, eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Vinyl-, Ethinyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine Methyl-, Ethyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine Methyl-, Ethyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform erwähnt definiert

sind und

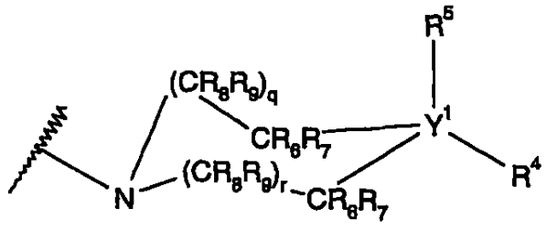
R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylamino-, 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

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



, (II)

in der

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

das Stickstoffatom,

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl- oder Cyclo-C_{3-7}-alkenylgruppe, eine Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino- Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza-, *S,S*-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

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

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder

46

zweifach durch Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppen oder einfach durch eine Benzyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Hydroxycyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3}-Alkylrest oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig

oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^2 das Wasserstoffatom oder

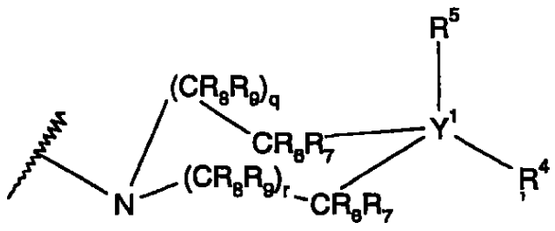
eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylamino-, 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als

Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

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



, (II)

in der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-,

Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino- Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

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

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder mehrfach, beispielsweise ein- bis dreifach, durch C_{1-3}-Alkylgruppen oder einfach durch eine Benzyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3}-Alkylrest oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

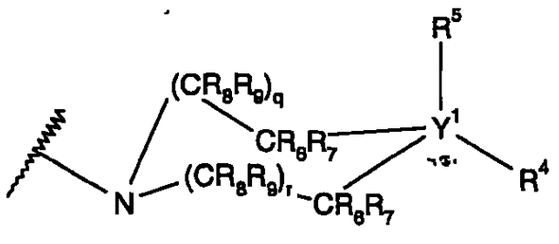
R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnte Phenyl- und Phenylmethylgruppe zusätzlich an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

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



, (II)

In der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl- oder Cyclo-C_{3-7}-alkenylgruppe, eine Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 6- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrige *S,S*-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

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

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder zweifach durch eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppe, durch eine Benzyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-cycloalkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-

aminosulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

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

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

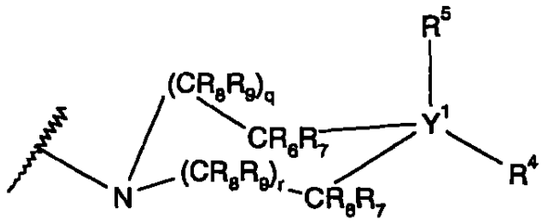
A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

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

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



, (II)

in der

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

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(ä) Y^1 das Kohlenstoffatom,

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-, 2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-1-yl-, 4-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-piperidin-1-yl-, 2-Methoxycarbonyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 4-(1-Hydroxycyclopropyl)-piperidin-1-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-ethyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Isopropylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 4-Hydroxy-1-methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-(Methylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Dimethylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Hydroxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxy-methyl-carbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-Oxalyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxyoxalyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-

piperazin-1-yl-, 4-Aminosulfonyl-piperazin-1-yl-, 4-(Methylaminosulfonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(Dimethylaminosulfonyl)-piperazin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-(2-Hydroxycarbonylethyl)-piperazin-1-yl-, 4-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperazin-1-yl-, 4-(3-Hydroxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl-, 4-(3-Ethoxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl-, 4-(Hydroxycarbamoyl)-methyl-piperazin-1-yl-, 4-(Hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl-piperazin-1-yl-, 4-(Methoxycarbamoyl)-methyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,3-Trifluor-2-oxo-propyl)-piperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 1,1-Dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-gruppe, und

R^5 ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y^1 ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-cylohexyl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, 1-Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-(Methylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Dimethylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Hydroxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxy-methyl-carbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-pipendin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-gruppe und

R^5 ein freies Elektronenpaar darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten oder neunten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

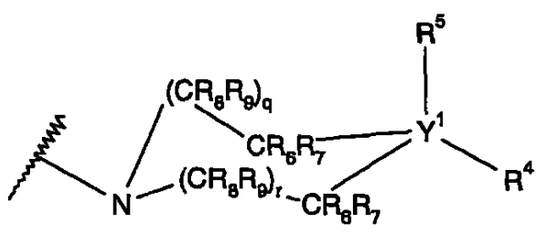
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine

Phenyl-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

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

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



, (II)

in der

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

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(a) Y^1 das Kohlenstoffatom,

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-ylgruppe, und

R^5 ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y^1 ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-

60

Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, 1-Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-ylgruppe und

R^5 ein freies Elektronenpaar darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

D, E, G, M, Q, R^1, R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten, fünften, sechsten, siebten, achten, neunten, zehnten, elften, zwölften oder dreizehnten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

R^1 eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]-

61

chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno-[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-ylgruppe bedeutet,

und R^2 und R^3 wie vorstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind,

wobei die vorstehend unter R^1 erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

und wobei alle in den unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste und Molekülteile zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei bei dieser und allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils den Verbindungen, in denen

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe und

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-2}-alkyl-, Hydroxy-C_3-alkenyl-, Hydroxy-C_3-alkinyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{1-2}-alkyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, C_{3-4}-Alkenyl-amino-, C_{3-4}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-2}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-

62

C_{1-2}-alkyl-, Amino-C_3-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_3-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_3-alkenyl-, Amino-C_3-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_3-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_3-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-4}-alkylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonylgruppe darstellen,

wobei in den Definitionen der Reste R^a, R^b und R^c erwähnte oder enthaltene Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in diesen Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann und

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a, R^b und R^c vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-4}-Alkenyl- oder C_{3-4}-Alkinylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

eine herausragende Bedeutung zukommt,

den Verbindungen, in denen

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe und

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkenyl-,

Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-2}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-2}-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino- oder C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-aminogruppe darstellen,

wobei in den Definitionen der Reste R^a, R^b und R^c erwähnte oder enthaltene Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können und jede in diesen Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

eine besonders herausragende Bedeutung zukommt, und

den Verbindungen, in denen

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe und

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Vinyl-, Ethinyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe darstellen,

eine ganz besonders herausragende Bedeutung zukommt,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren

Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A und X jeweils ein Sauerstoffatom bedeuten,

R^1 wie vorstehend unter der fünften Ausführungsform definiert ist,

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe und

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Vinyl-, Ethinyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe darstellen,

und wobei bei dieser und allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils den Verbindungen, in denen

R^2 und R^3 wie vorstehend unter der zehnten oder elften Ausführungsform definiert sind, eine herausragende Bedeutung zukommt,

den Verbindungen, in denen R^2 und R^3 wie vorstehend unter der zwölften Ausführungsform definiert sind, eine besonders herausragende Bedeutung zukommt,

und den Verbindungen, in denen R^2 und R^3 wie vorstehend unter der dreizehnten Ausfuhrungsform definiert sind, eine ganz besonders herausragende Bedeutung zukommt,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A und X jeweils ein Sauerstoffatom,

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe,

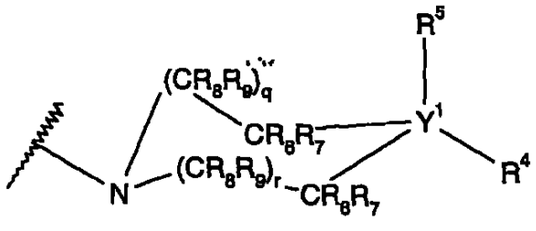
R^1 einen einfach ungesättigten, über ein Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel (I) verknüpften 5- bis 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

wobei der vorstehend erwähnte Heterocyclus eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthält und die Carbonylgruppe vorzugsweise mit zwei Stickstoffatomen verknüpft ist sowie

die olefinische Doppelbindung des Heterocyclus mit einem Phenyl- oder Thienyl-Ring kondensiert ist und der Phenyl- und Thienyl-Ring durch Halogenatome, durch Methyl-, Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert ist,

und für R^1 beispielsweise eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-ylgruppe genannt seien, die an einem ungesättigten Kohlenstoffatom des aromatischen oder heteroaromatischen Teils durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert sind,

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



, (II)

in der

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

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus q und r 1, 2 oder 3 beträgt,

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2, wobei die Summe aus q und r 2 oder 3 beträgt,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogenatom, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkyl- oder *S,S*-Dioxothiazagruppe und einer 6- bis 7-gliedrigen Diazacycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind und

durch eine oder zwei Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppen oder durch eine Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-cycloalkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-

aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppen substituiert sein können,

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

R^6, R^7, R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

A und X jeweils ein Sauerstoffatom,

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe,

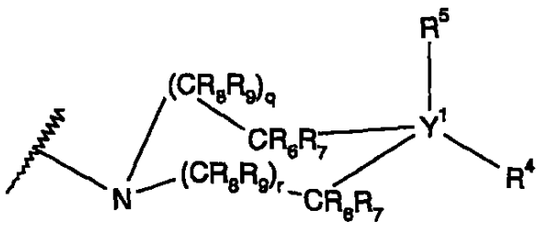
R^1 einen einfach ungesättigten, über ein Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel (I) verknüpften 5- bis 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

wobei der vorstehend erwähnte Heterocyclus eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthält und die Carbonylgruppe vorzugsweise mit zwei Stickstoffatomen verknüpft ist sowie

die olefinische Doppelbindung des Heterocyclus mit einem Phenyl- oder Thienyl-Ring kondensiert ist und der Phenyl- und Thienyl-Ring durch Halogenatome, durch Methyl-, Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert ist,

und für R^1 beispielsweise eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-ylgruppe genannt seien, die an einem ungesättigten Kohlenstoffatom des aromatischen oder heteroaromatischen Teils durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert sind,

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



, (II)

in der

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

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus q und r 1, 2 oder 3 beträgt,

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2, wobei die Summe aus q und r 2 oder 3 beträgt,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogenatom, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe und einer 6- bis 7-gliedrigen Diazacycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind und

durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppen substituiert sein können,

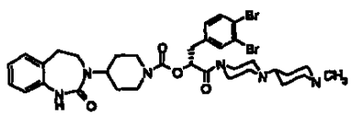
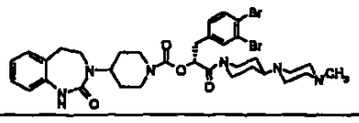
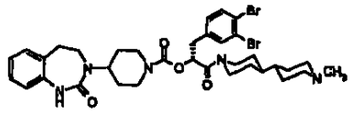
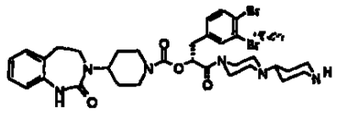
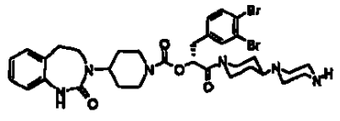
R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar und

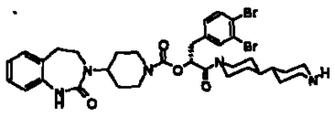
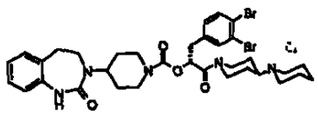
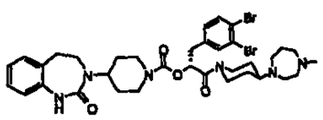
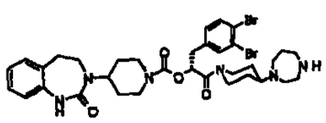
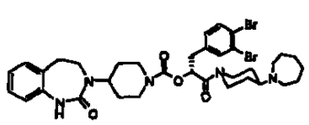
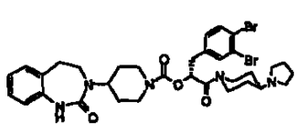
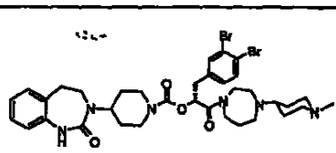
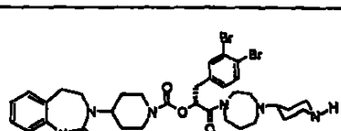
R^6, R^7, R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein

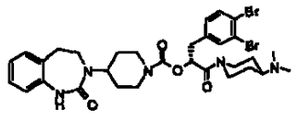
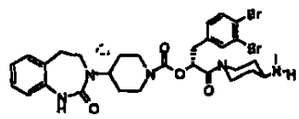
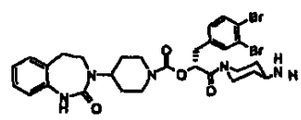
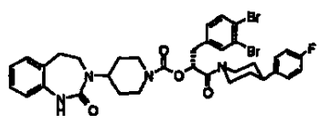
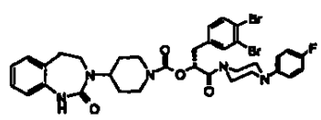
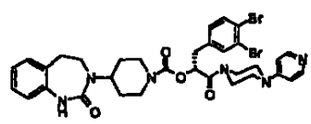
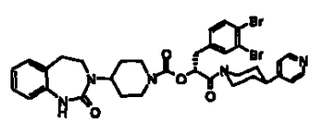
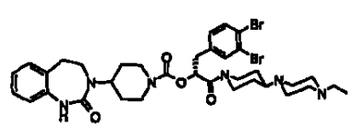
Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

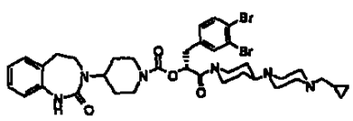
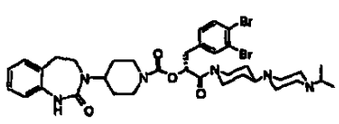
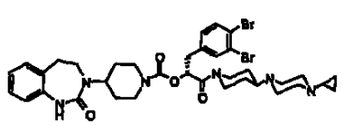
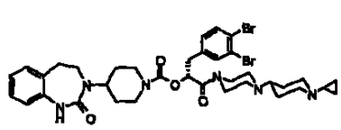
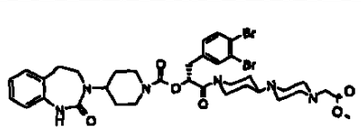
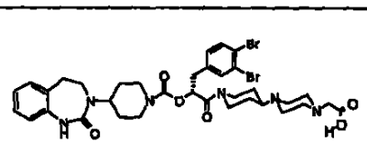
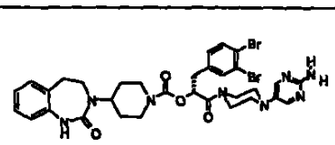
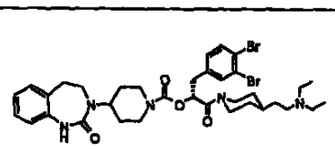
bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

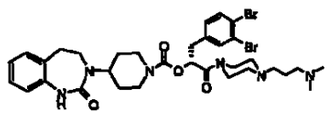
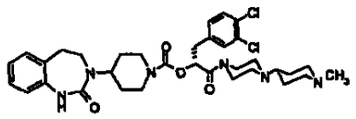
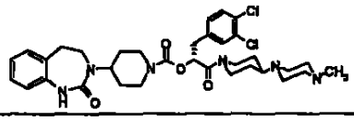
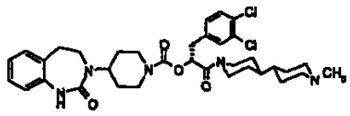
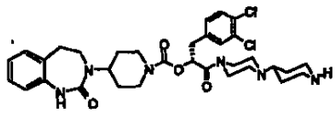
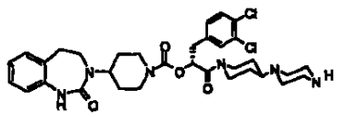
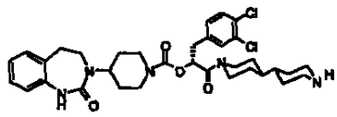
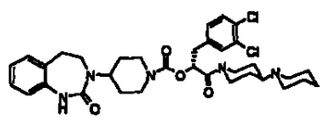
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

	Struktur	Name
(1)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(2)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure -(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(3)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(4)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(5)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

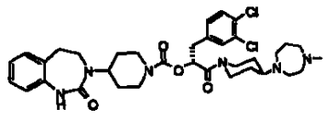
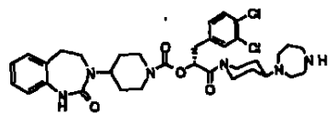
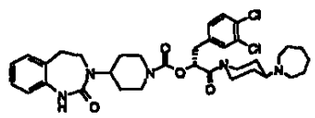
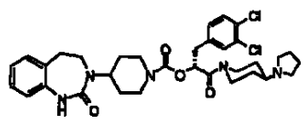
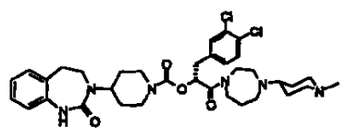
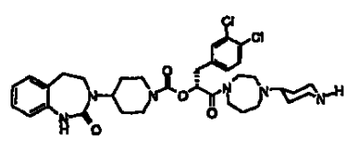
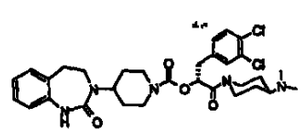
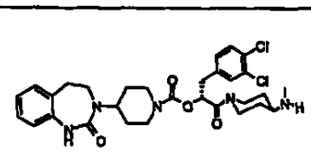
	Struktur	Name
(6)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethylester
(7)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethylester
(8)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(9)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(10)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(11)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(12)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(13)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethylester

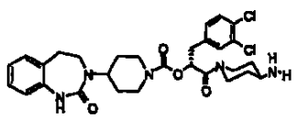
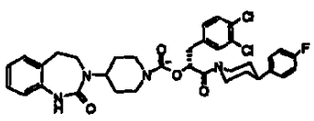
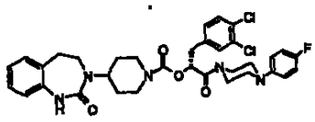
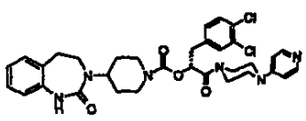
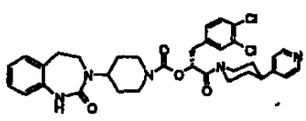
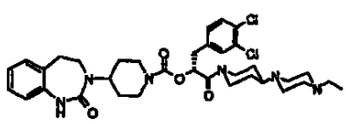
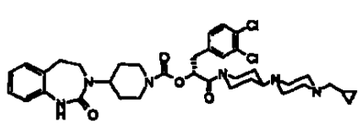
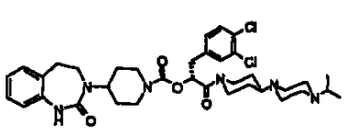
	Struktur	Name
(14)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(15)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(16)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(17)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(18)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(19)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(20)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethylester
(21)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

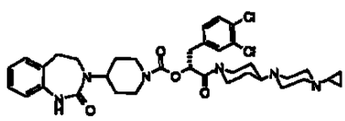
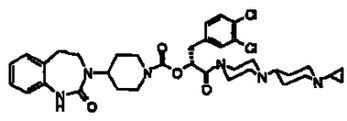
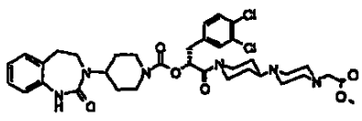
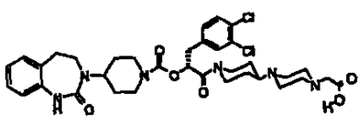
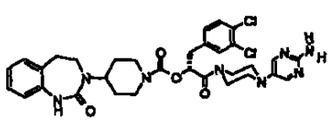
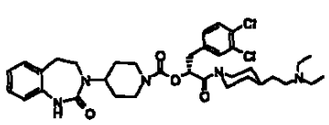
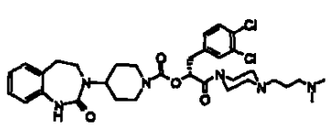
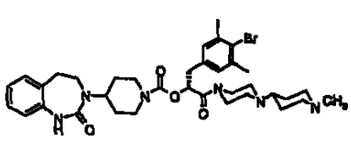
	Struktur	Name
(22)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure-(R)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethylester
(23)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(24)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethylester
(25)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-pipendin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethylester
(26)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(27)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethylester
(28)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)- piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(29)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

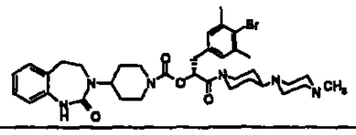
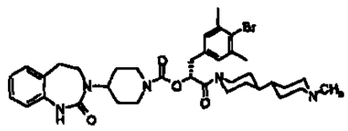
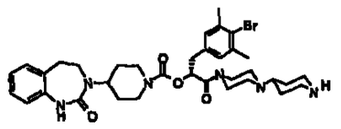
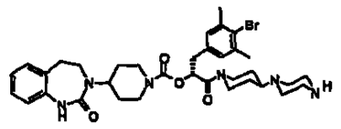
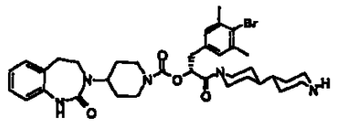
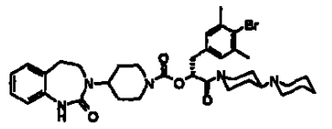
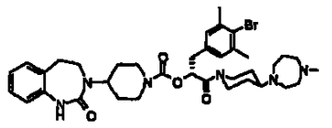
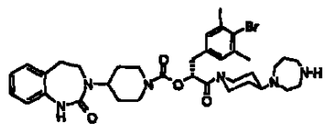
	Struktur	Name
(30)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(31)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(32)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure -(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(33)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester
(34)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(35)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(36)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethylester
(37)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethylester

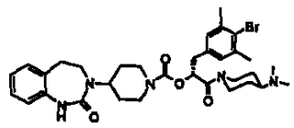
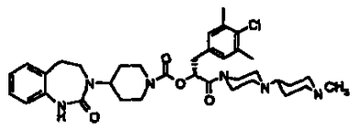
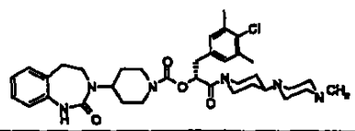
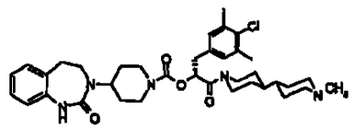
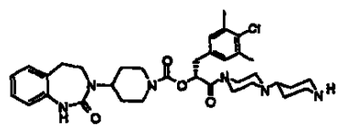
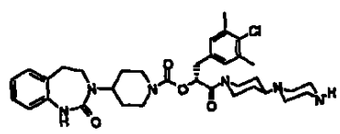
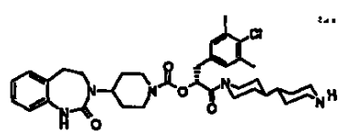
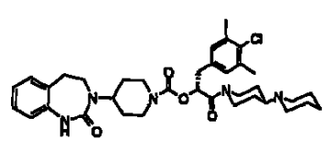
76

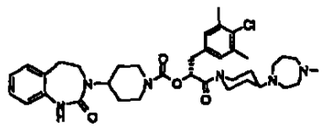
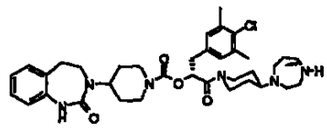
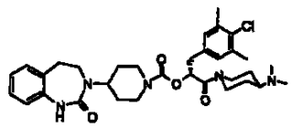
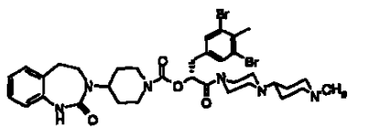
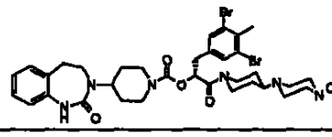
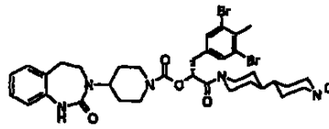
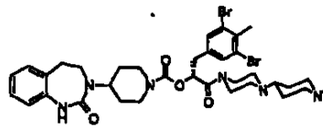
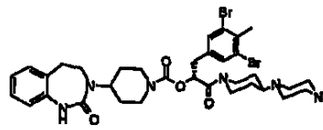
	Struktur	Name
(38)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(39)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(40)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(41)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(42)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(43)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethylester
(44)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(45)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester

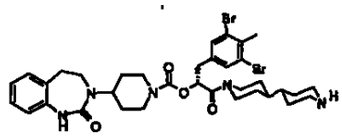
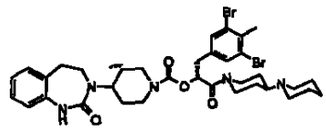
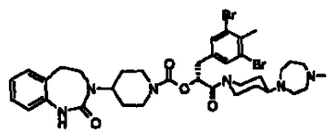
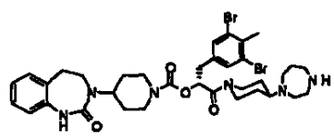
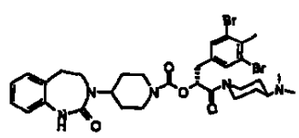
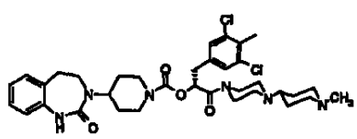
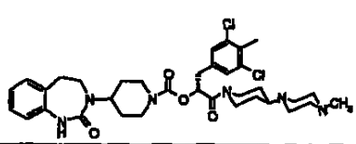
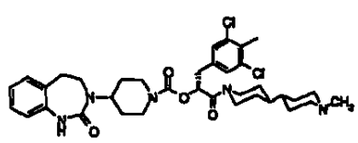
	Struktur	Name
(46)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(47)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(48)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(49)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester
(50)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethylester
(51)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(52)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethylester
(53)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

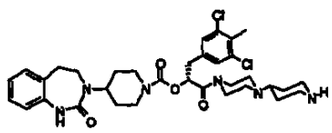
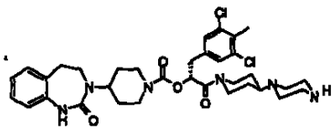
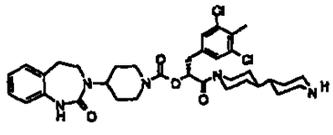
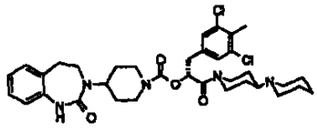
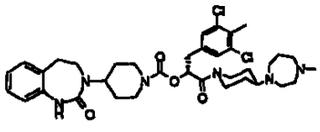
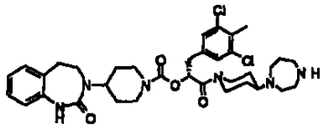
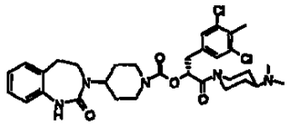
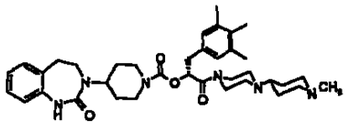
	Struktur	Name
(54)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethylester
(55)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethylester
(56)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(57)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethylester
(58)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)- piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(2-amino-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(59)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(2-diethylamino-ethyl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(60)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(3-dimethylamino-propyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(61)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

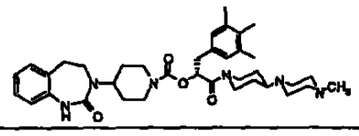
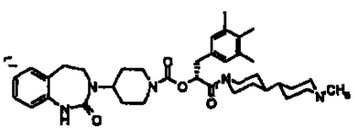
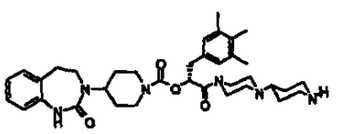
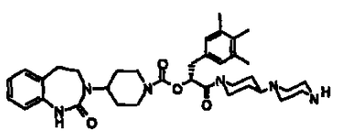
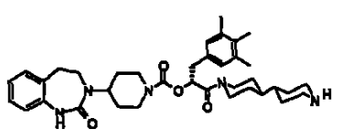
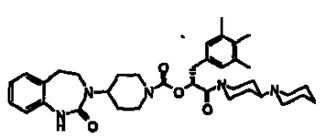
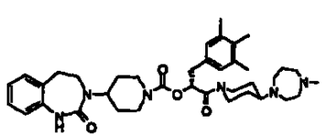
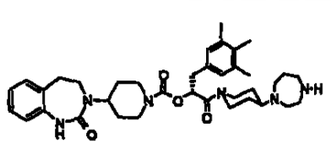
	Struktur	Name
(62)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(63)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(64)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(65)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(66)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(67)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(68)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(69)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

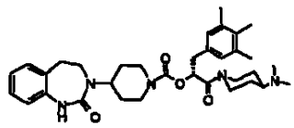
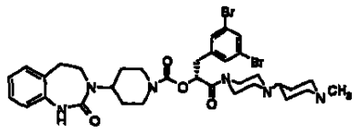
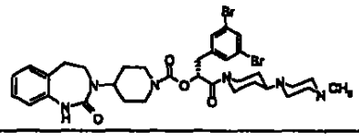
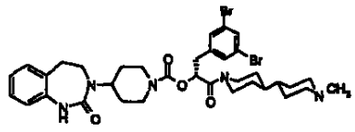
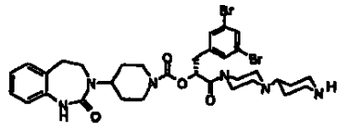
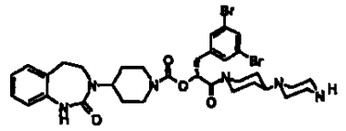
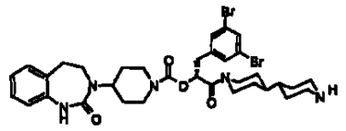
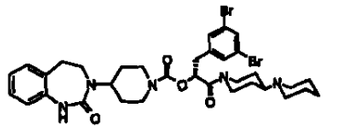
	Struktur	Name
(70)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-brom-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(71)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(72)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(73)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(74)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(75)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(76)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(77)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

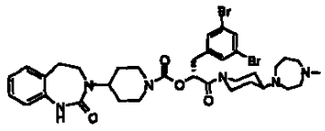
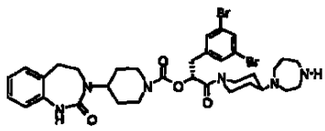
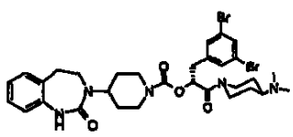
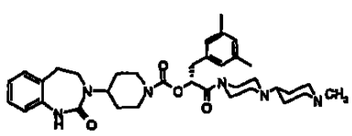
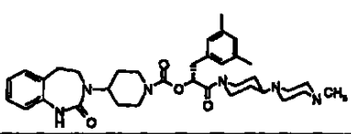
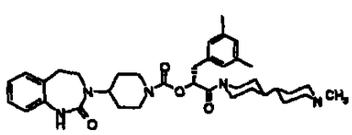
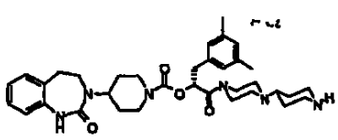
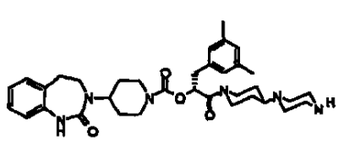
	Struktur	Name
(78)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(79)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(80)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(81)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(82)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(83)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(84)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(85)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

	Struktur	Name
(86)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(87)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipipendinyl-1'-yl-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(88)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(89)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(90)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(91)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(92)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(93)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

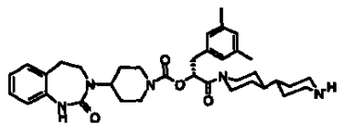
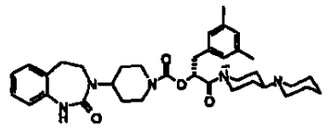
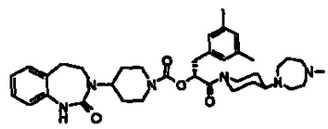
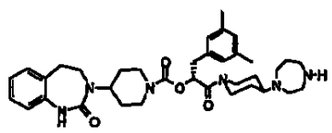
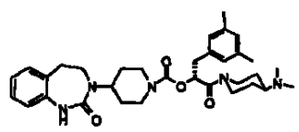
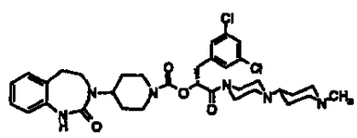
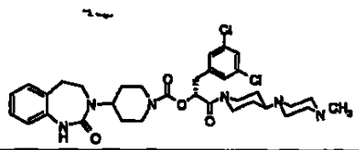
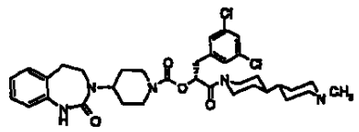
	Struktur	Name
(94)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(95)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(96)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(97)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(98)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(99)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(100)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-4-methyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(101)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester

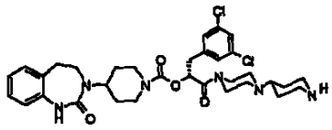
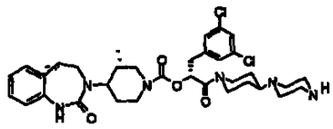
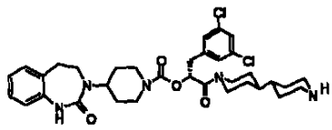
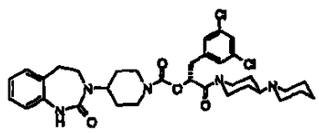
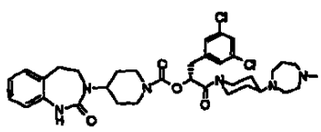
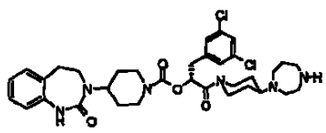
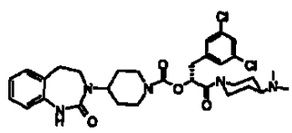
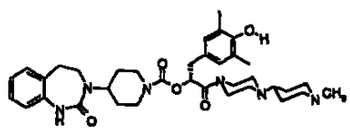
	Struktur	Name
(102)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(103)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(104)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(105)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(106)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(107)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(108)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(109)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester

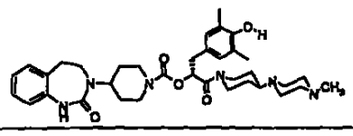
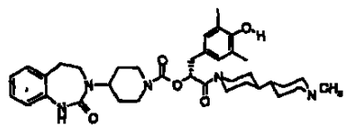
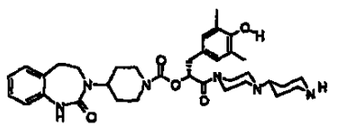
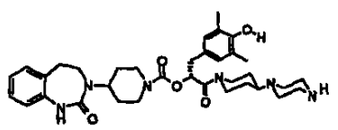
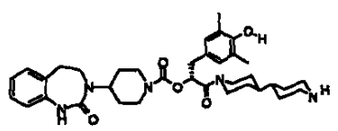
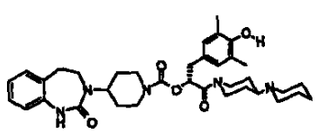
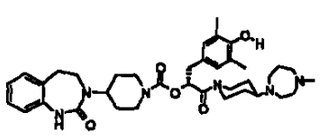
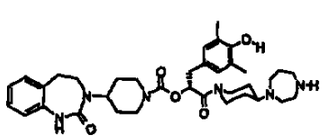
	Struktur	Name
(110)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethyl-benzyl)-ethyl ester
(111)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(112)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(113)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(114)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(115)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(116)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(117)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

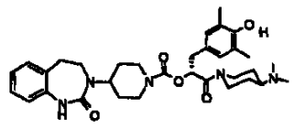
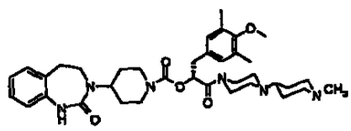
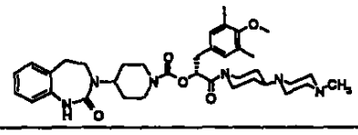
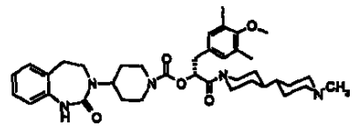
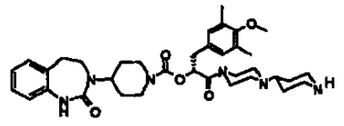
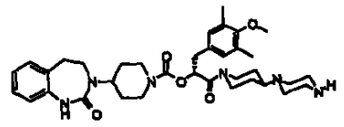
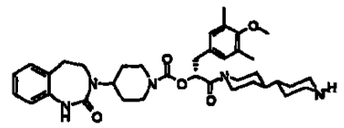
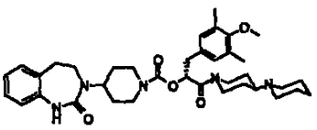
	Struktur	Name
(118)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(119)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(120)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(121)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-pipendin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(122)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(123)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(124)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(125)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

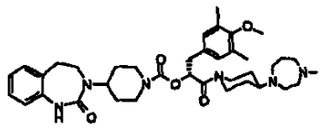
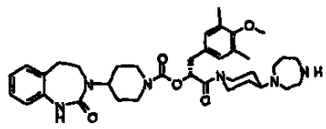
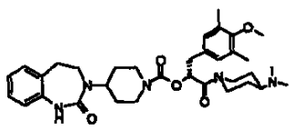
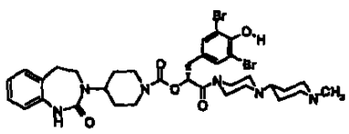
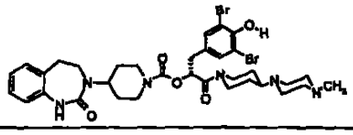
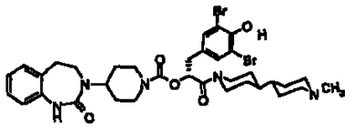
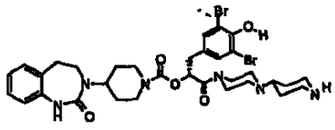
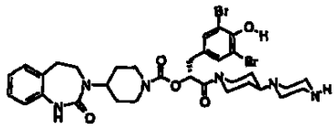
87

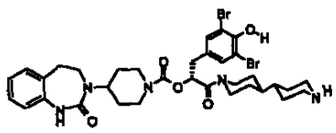
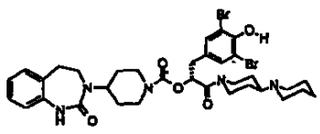
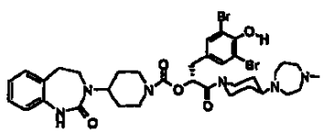
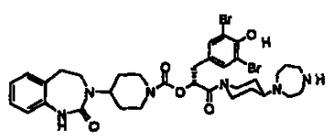
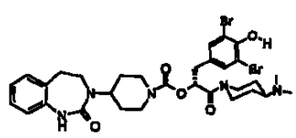
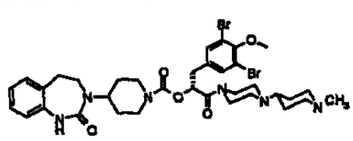
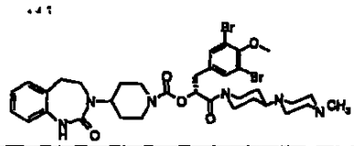
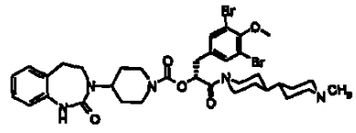
	Struktur	Name
(126)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(127)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(128)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(129)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(130)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(131)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(132)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(133)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

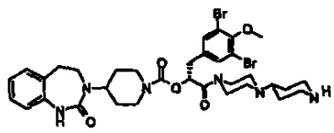
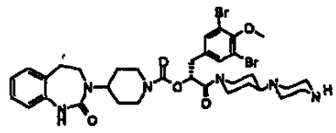
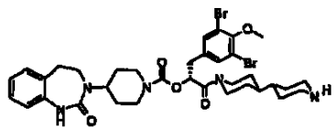
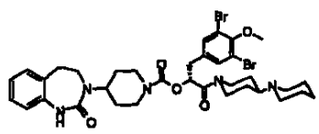
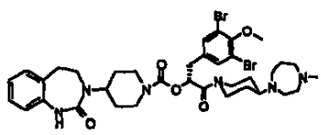
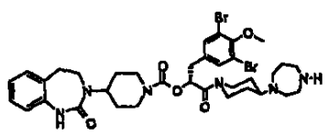
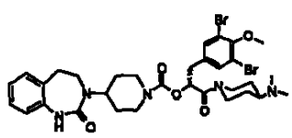
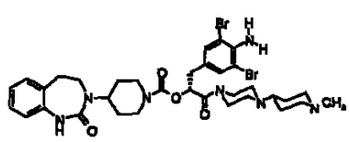
	Struktur	Name
(134)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(135)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(136)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(137)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(138)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(139)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(140)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,8-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dichlor-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(141)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

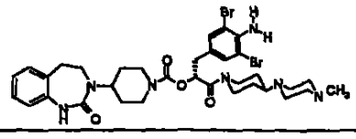
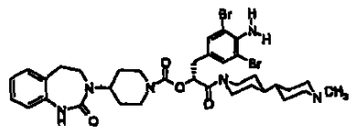
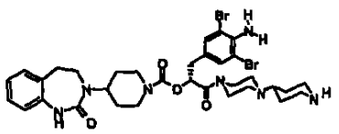
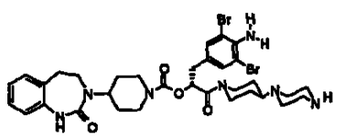
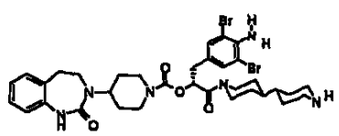
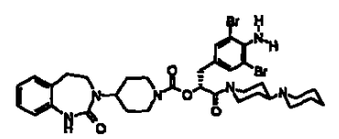
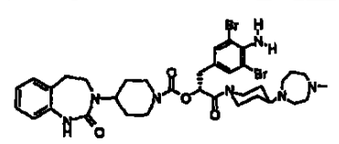
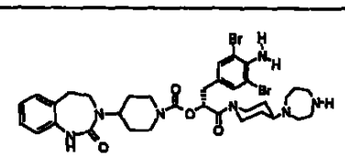
	Struktur	Name
(142)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(143)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(144)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(145)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(146)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(147)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(148)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(149)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

	Struktur	Name
(150)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(151)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(152)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(153)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(154)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(155)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(156)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(157)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

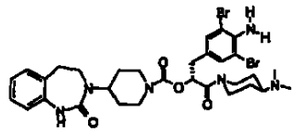
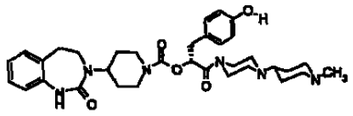
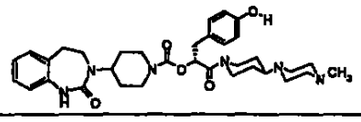
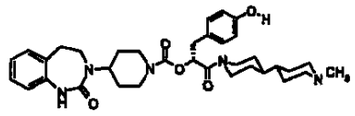
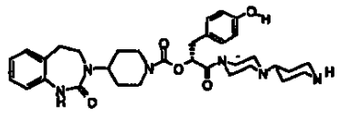
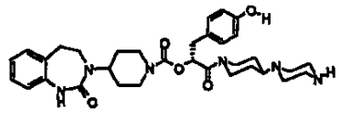
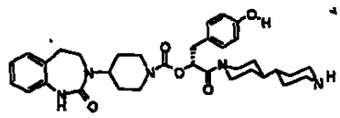
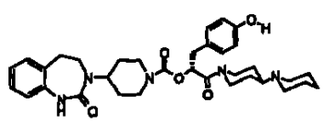
	Struktur	Name
(158)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(159)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(160)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-methoxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(161)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(162)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(163)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(164)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(165)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

	Struktur	Name
(166)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(167)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipipendinyl-1'-yl-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(168)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(169)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(170)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(171)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(172)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(173)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

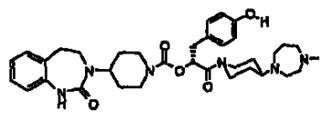
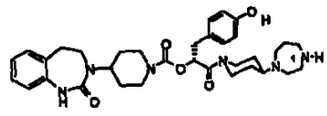
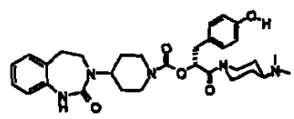
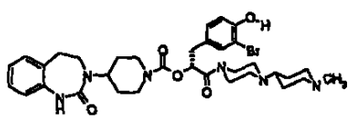
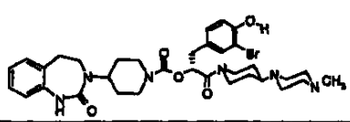
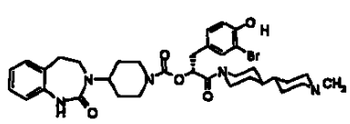
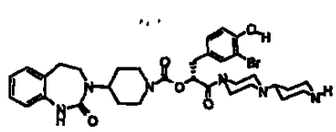
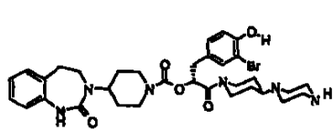
	Struktur	Name
(174)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(175)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(176)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(177)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(178)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(179)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(180)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-methoxy-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(181)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

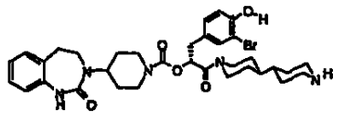
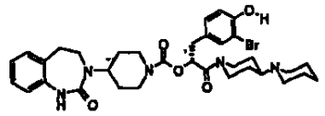
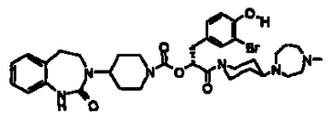
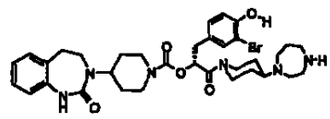
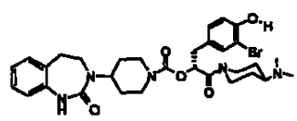
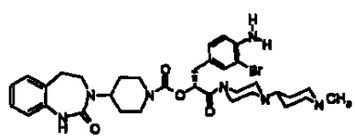
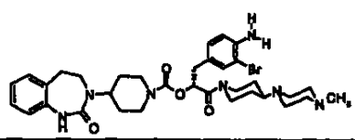
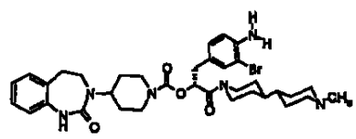
	Struktur	Name
(182)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(183)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(184)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(185)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(186)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-ethyl ester
(187)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl ester
(188)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(189)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

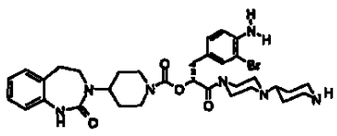
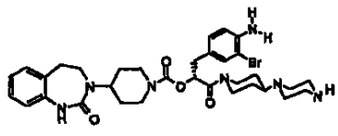
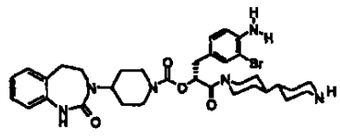
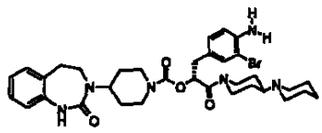
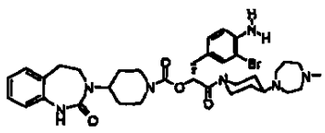
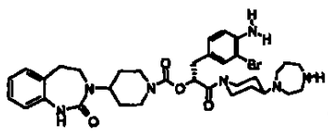
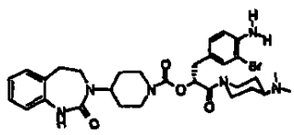
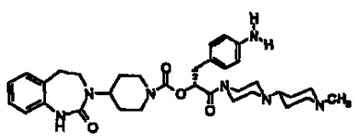
95

	Struktur	Name
(190)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(191)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-pipendin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(192)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pipendin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(193)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(194)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-pipendin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(195)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(196)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(197)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

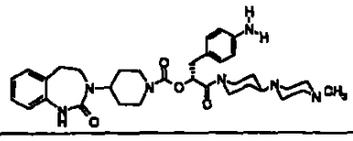
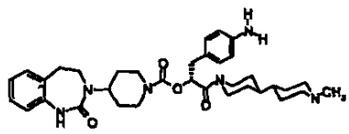
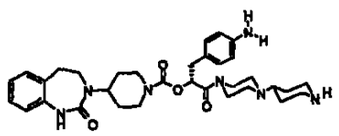
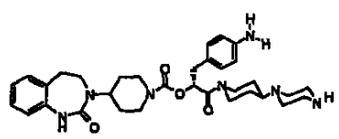
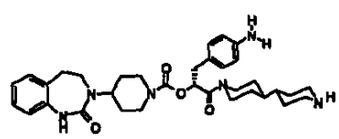
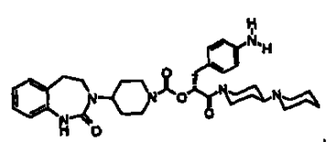
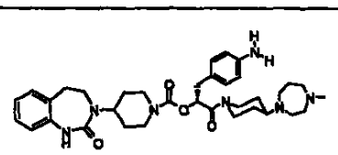
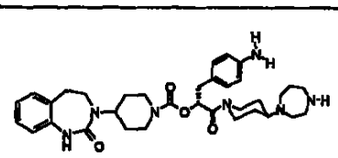
96

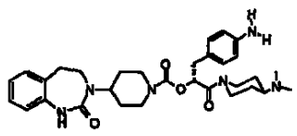
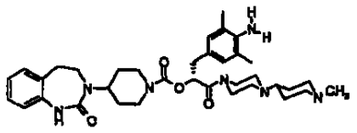
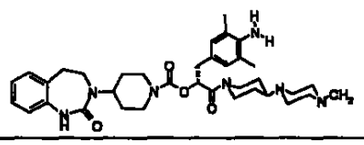
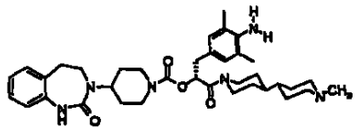
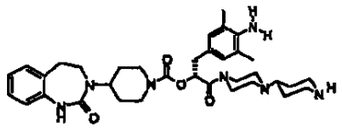
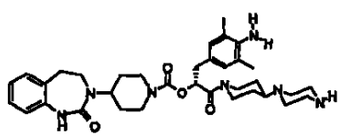
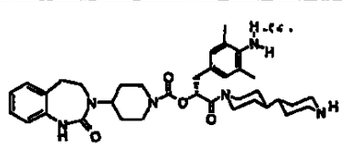
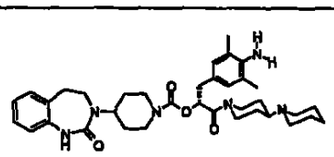
	Struktur	Name
(198)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(199)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(200)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(201)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(202)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(203)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(204)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(205)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

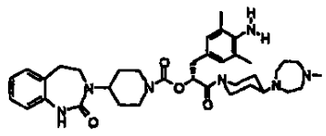
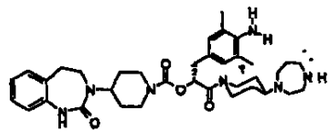
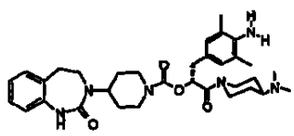
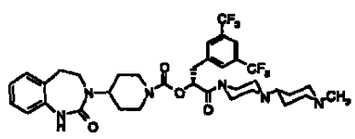
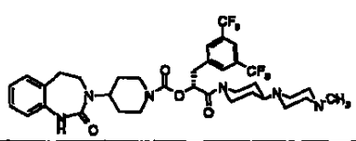
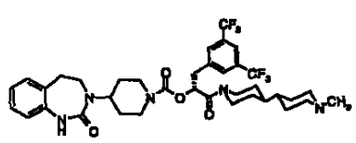
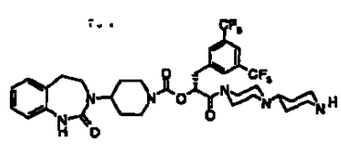
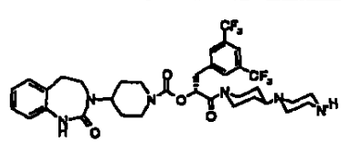
	Struktur	Name
(206)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(207)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(208)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(209)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(210)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(211)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(212)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(213)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

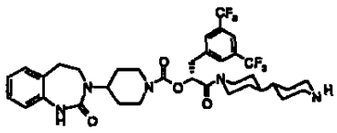
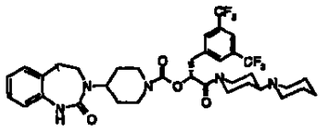
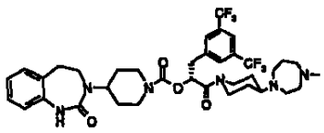
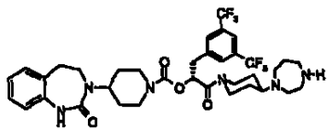
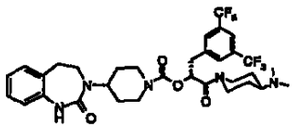
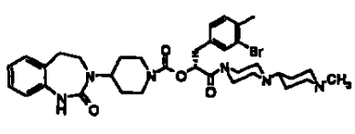
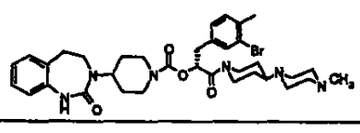
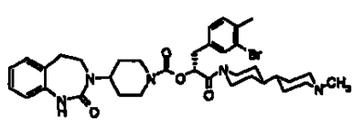
	Struktur	Name
(214)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(215)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(216)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-ethyl ester
(217)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl ester
(218)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(219)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(220)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3-brom-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(221)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

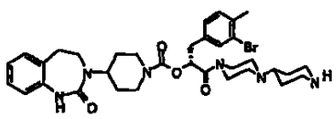
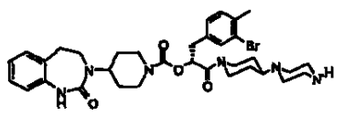
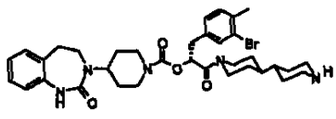
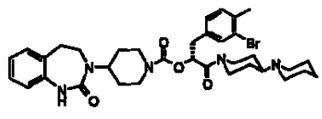
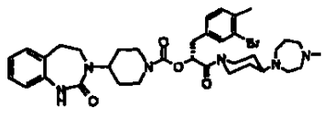
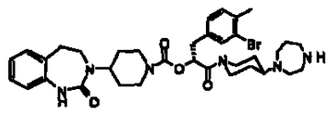
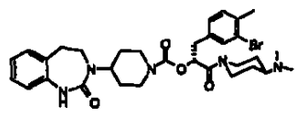
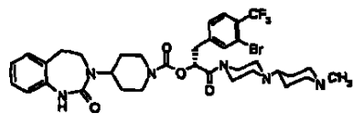
99

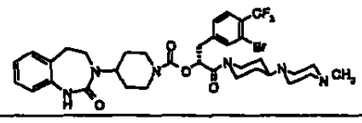
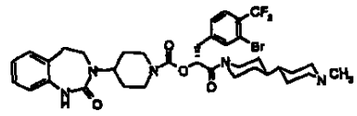
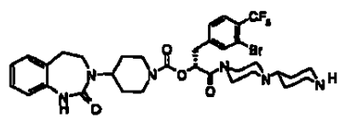
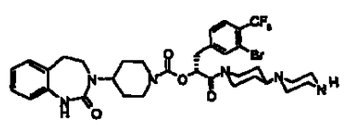
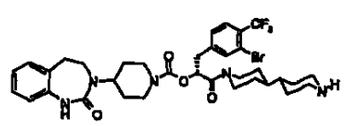
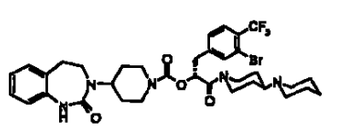
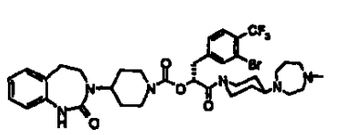
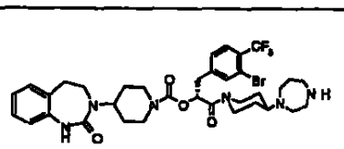
	Struktur	Name
(222)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pipendin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(223)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(224)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(225)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(226)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-pipendin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-ethyl ester
(227)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl ester
(228)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(229)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

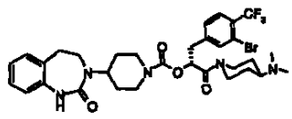
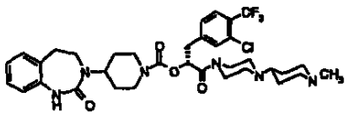
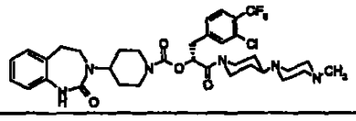
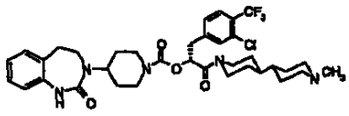
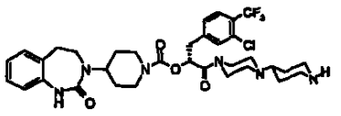
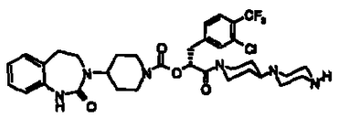
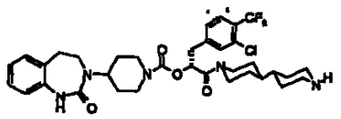
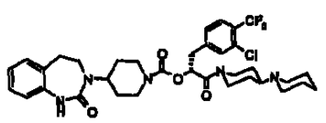
	Struktur	Name
(230)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-benzyl)-2-(4-dimethylamino-pipendin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(231)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(232)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(233)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipipendinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(234)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(235)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(236)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-ethyl ester
(237)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl ester

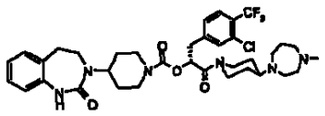
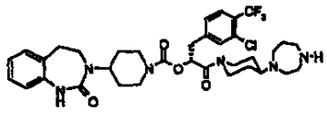
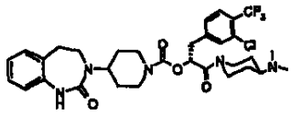
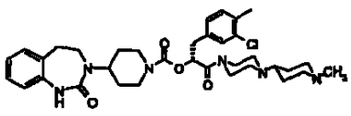
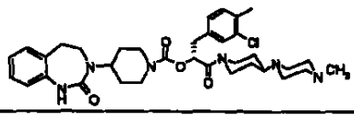
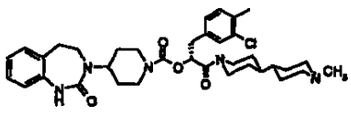
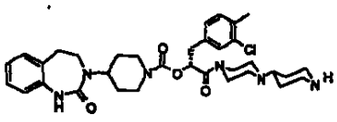
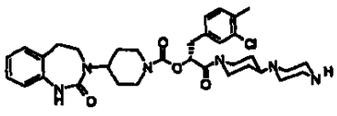
	Struktur	Name
(238)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(239)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(240)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(241)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(242)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(243)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(244)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(245)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

	Struktur	Name
(246)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipipendinyl-1-yl-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester
(247)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipipendinyl-1'-yl-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester
(248)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester
(249)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester
(250)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester
(251)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(252)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(253)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipipendinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

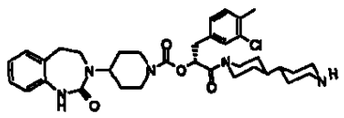
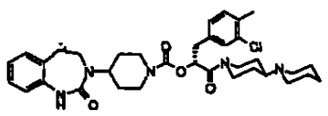
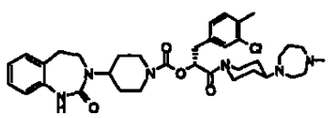
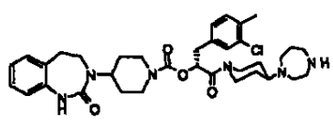
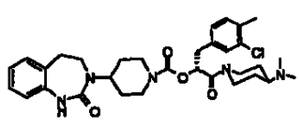
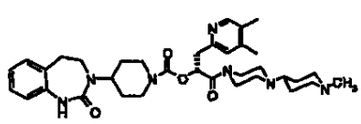
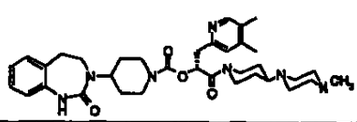
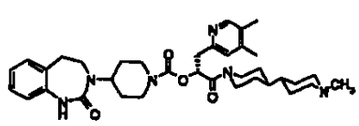
	Struktur	Name
(254)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(255)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(256)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(257)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(258)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(259)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(260)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(261)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

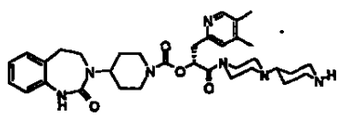
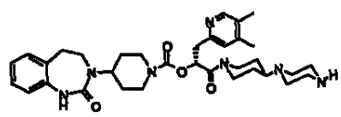
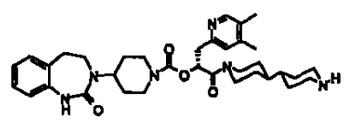
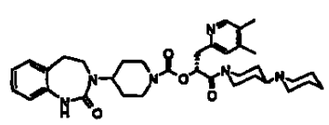
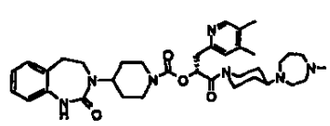
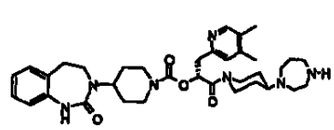
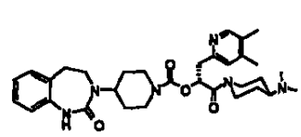
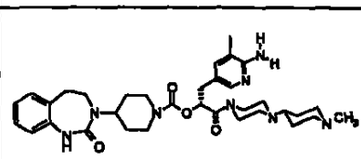
	Struktur	Name
(262)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(263)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(264)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(265)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(266)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(267)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-pipendin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(268)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(269)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

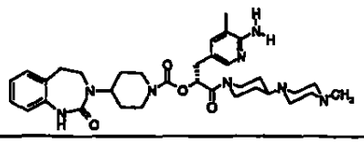
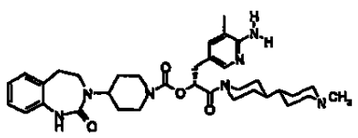
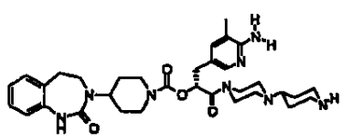
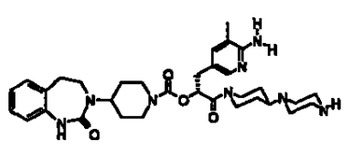
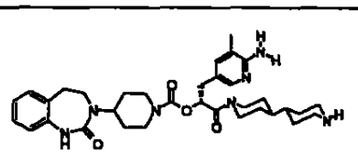
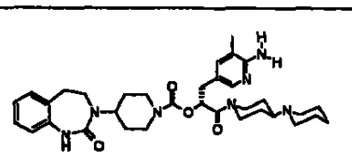
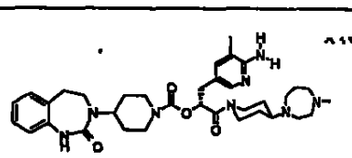
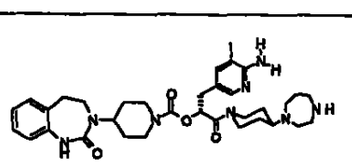
	Struktur	Name
(270)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(271)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(272)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(273)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(274)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(275)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(276)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(277)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

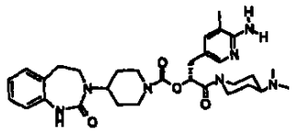
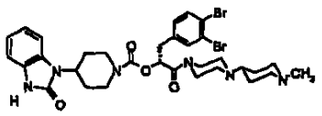
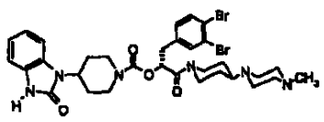
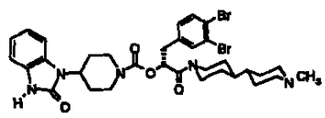
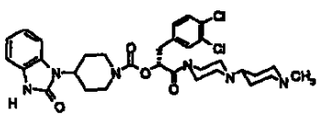
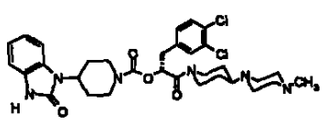
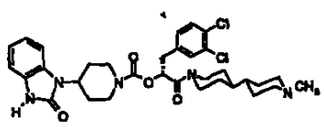
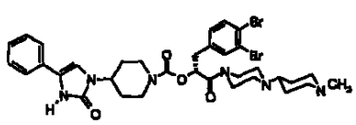
	Struktur	Name
(278)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(279)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(280)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(281)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(282)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(283)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(284)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(285)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

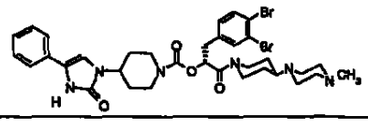
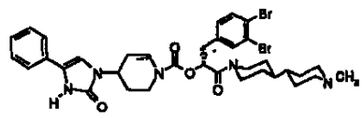
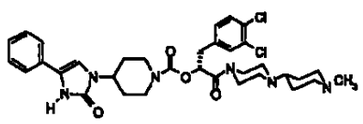
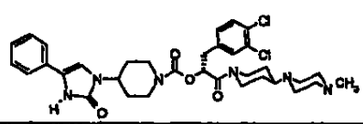
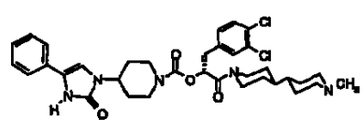
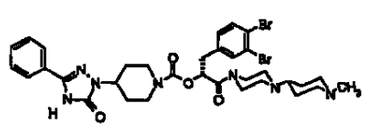
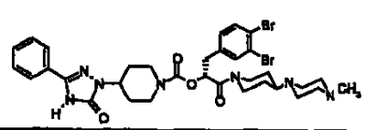
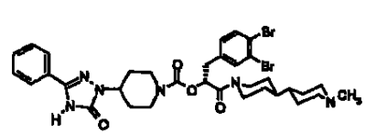
107

	Struktur	Name
(286)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(287)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(288)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(289)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(290)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(291)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(292)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(293)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

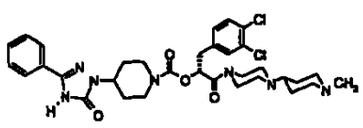
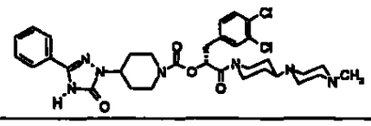
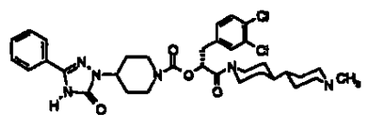
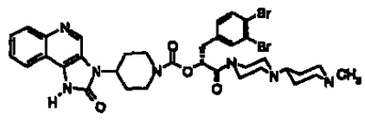
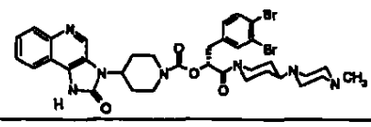
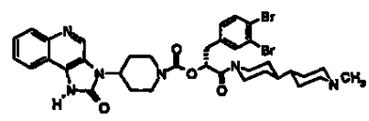
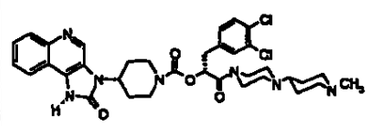
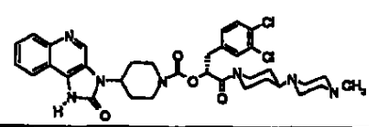
	Struktur	Name
(294)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(295)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(296)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester
(297)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester
(298)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(299)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(300)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4,5-dimethyl-pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester
(301)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

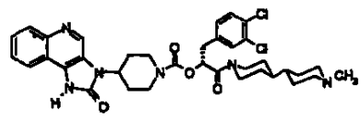
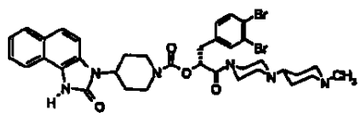
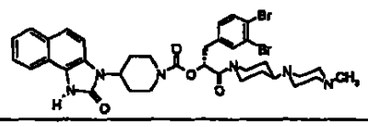
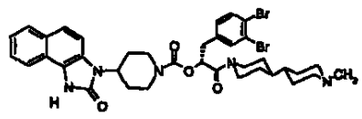
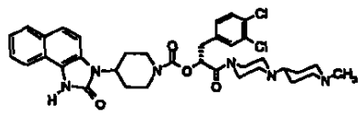
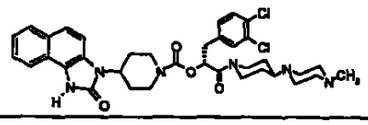
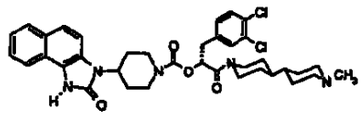
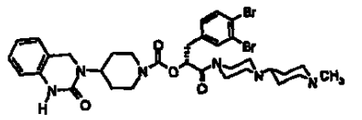
	Struktur	Name
(302)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(303)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(304)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(305)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(306)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-ethyl ester
(307)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl ester
(308)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(309)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester

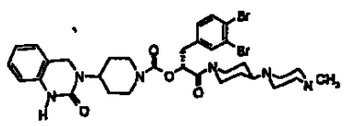
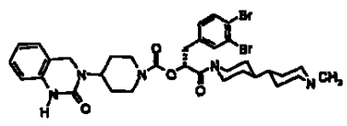
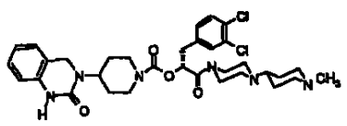
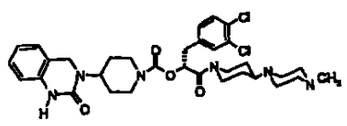
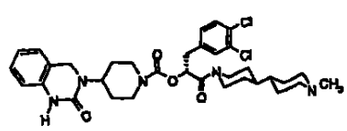
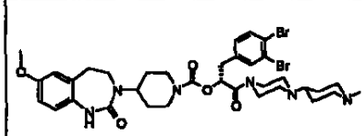
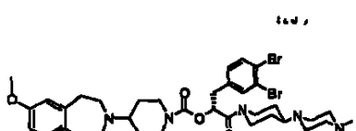
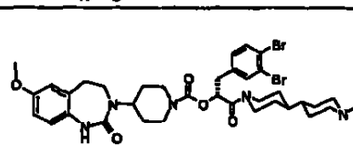
	Struktur	Name
(310)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(311)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(312)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(313)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(314)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(315)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(316)		4-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(317)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

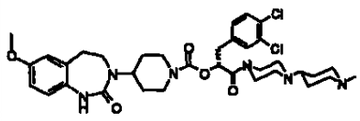
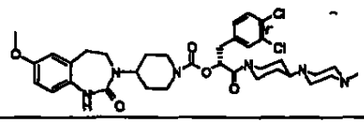
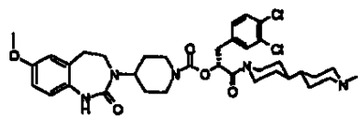
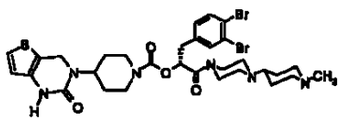
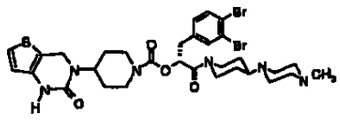
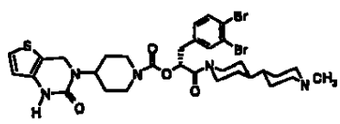
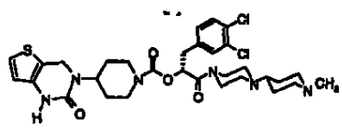
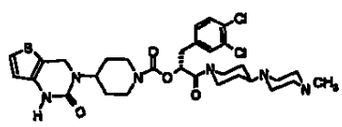
	Struktur	Name
(318)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(319)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(320)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(321)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(322)		4-(2-Oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(323)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(324)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(325)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

112

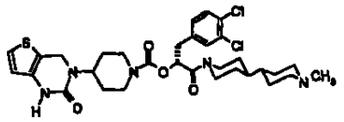
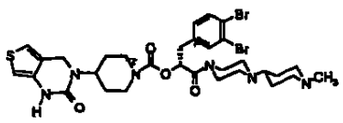
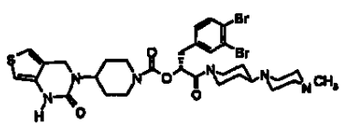
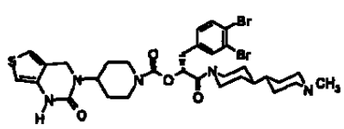
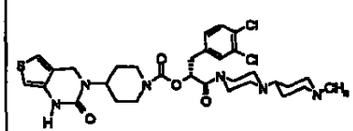
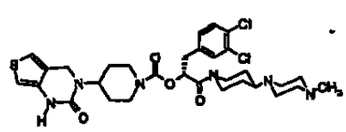
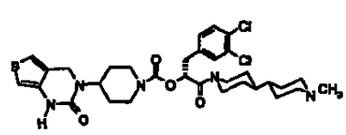
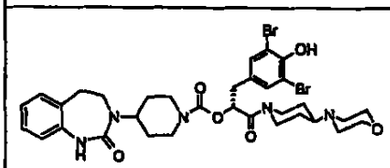
	Struktur	Name
(326)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(327)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(328)		4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(329)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(330)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(331)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(332)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(333)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

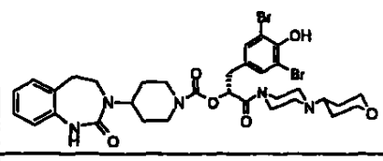
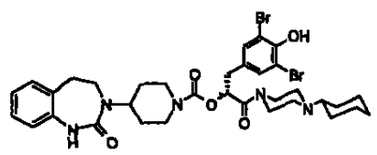
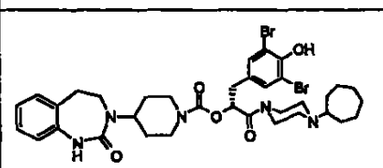
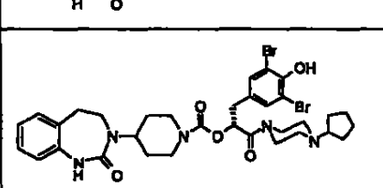
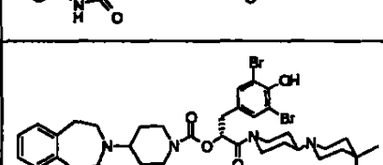
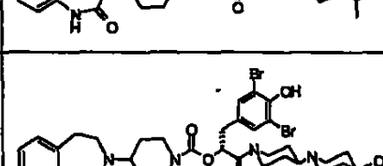
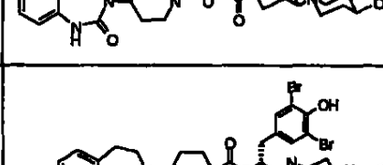
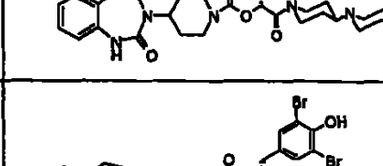
	Struktur	Name
(334)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(335)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(336)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(337)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(338)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(339)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(340)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(341)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

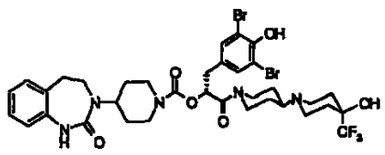
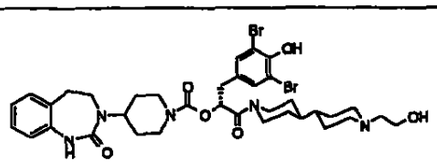
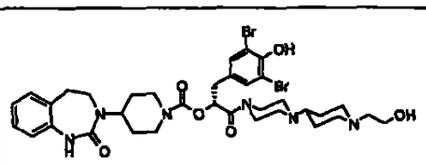
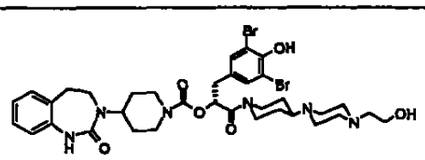
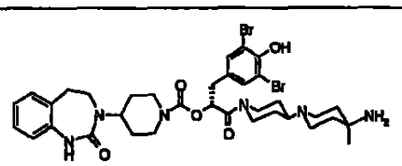
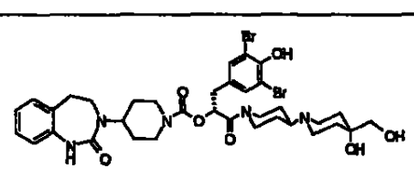
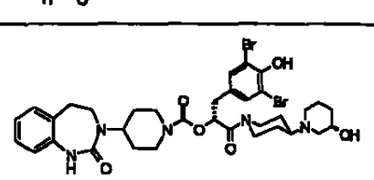
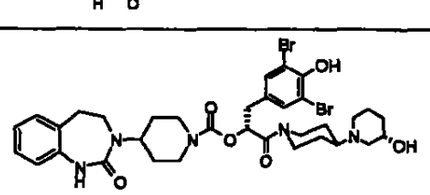
	Struktur	Name
(342)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(343)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(344)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(345)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(346)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(347)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(348)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(349)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

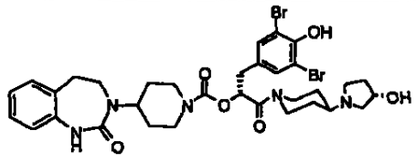
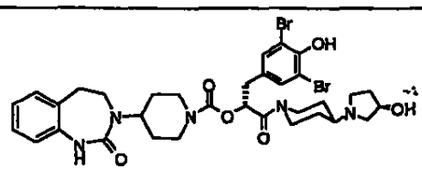
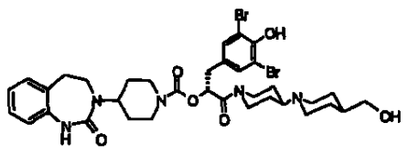
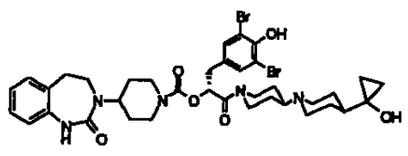
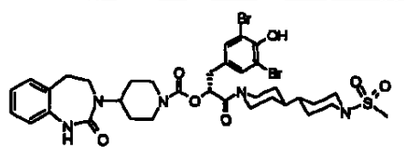
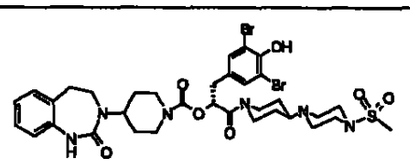
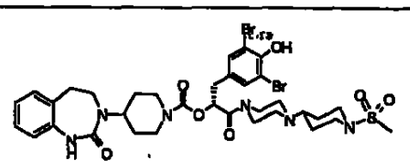
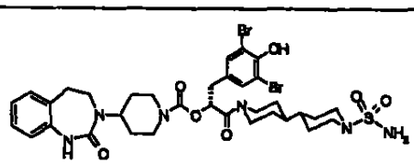
	Struktur	Name
(350)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(351)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(352)		4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(353)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(354)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(355)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipipendinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(356)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(357)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

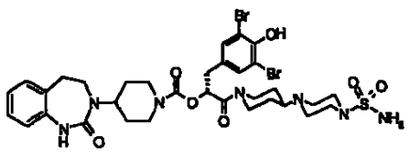
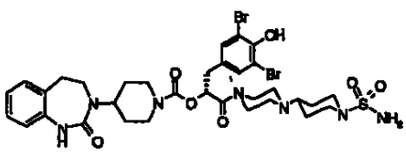
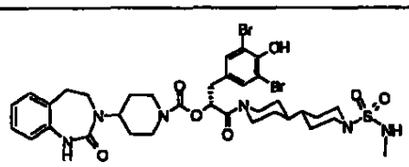
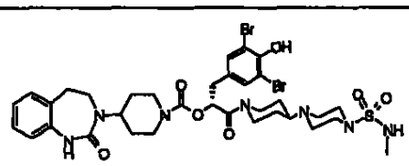
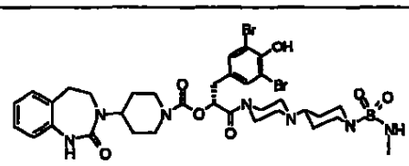
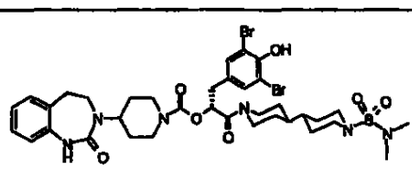
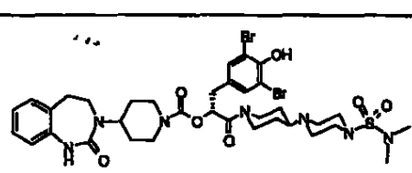
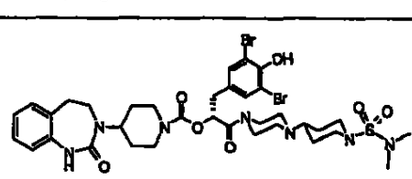
116

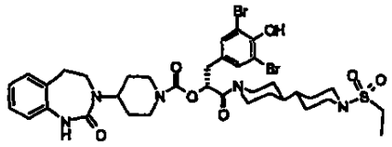
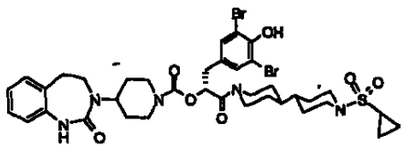
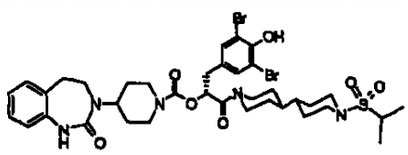
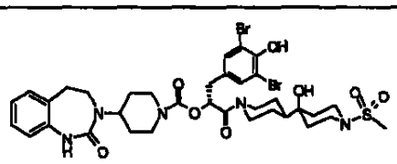
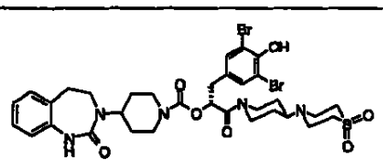
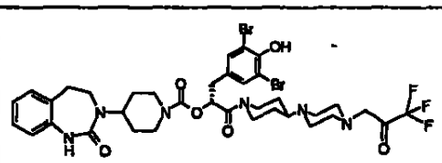
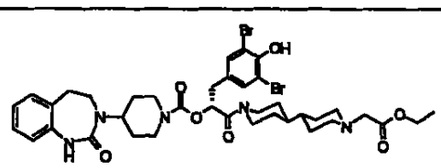
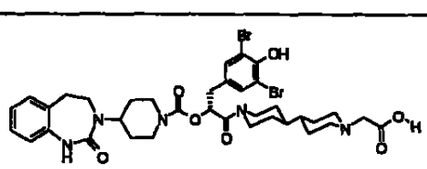
	Struktur	Name
(358)		4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(359)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-methyl-pipendin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(360)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(361)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(362)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(363)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(364)		4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(365)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(366)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(367)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(368)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-cycloheptyl-piperazin-1-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(369)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-cyclopentyl-piperazin-1-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(370)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(371)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(372)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(373)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-ethyl-4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester

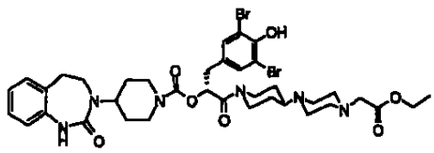
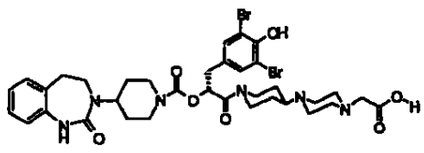
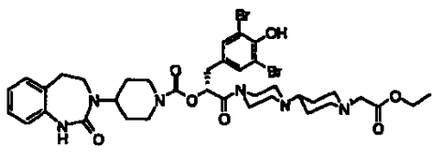
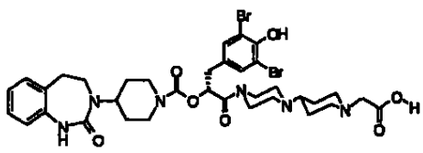
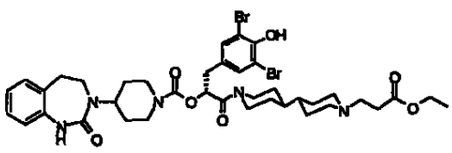
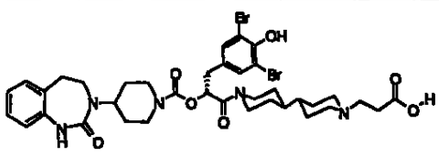
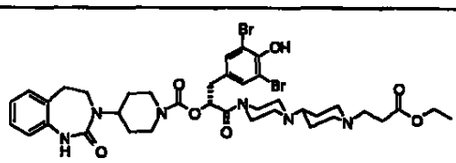
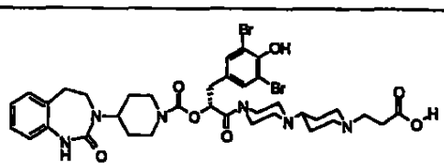
	Struktur	Name
(374)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(375)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(2-hydroxy-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(376)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(377)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(378)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(379)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(380)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-((R)-3-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(381)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-((S)-3-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester

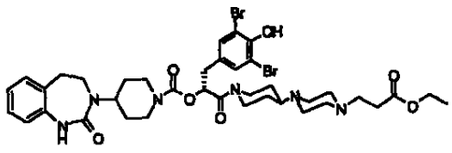
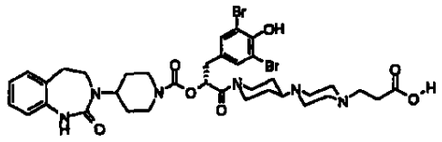
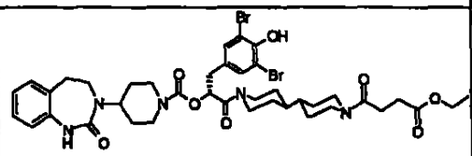
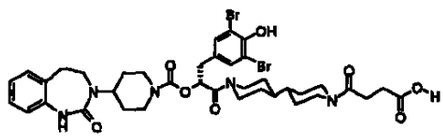
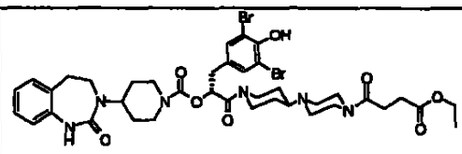
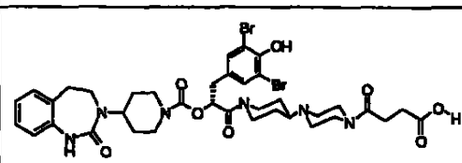
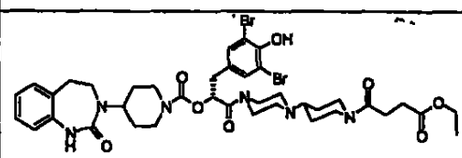
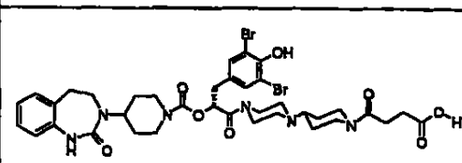
	Struktur	Name
(382)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(383)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(384)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(385)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-hydroxy-cyclopropyl)-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethyl ester
(386)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(387)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(388)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(389)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethyl ester

	Struktur	Name
(390)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(4-sulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl ester
(391)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(1-sulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(392)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methylsulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(393)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methylsulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(394)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methylsulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(395)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-dimethylsulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(396)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-dimethylsulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(397)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-dimethylsulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

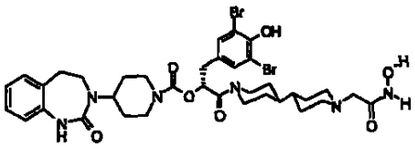
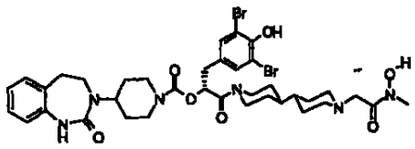
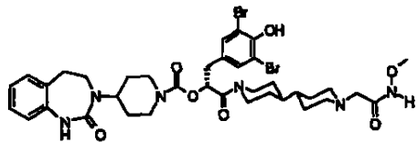
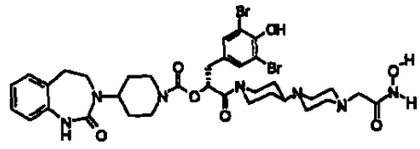
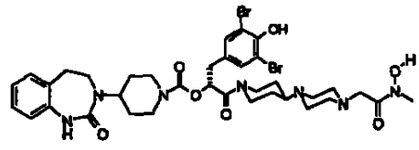
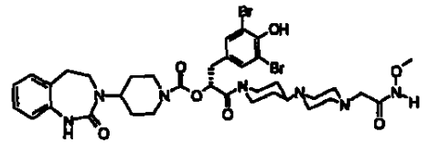
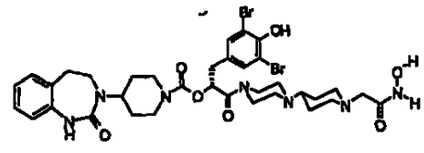
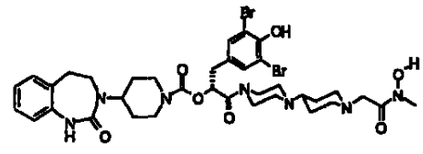
	Struktur	Name
(398)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(399)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-cyclopropansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(400)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[1'-(propan-2-sulfonyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-ethyl ester
(401)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4'-hydroxy-1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(402)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(403)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-ethyl ester
(404)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(405)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

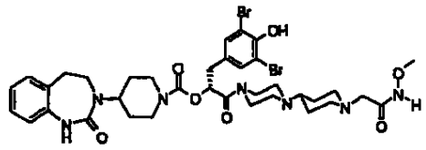
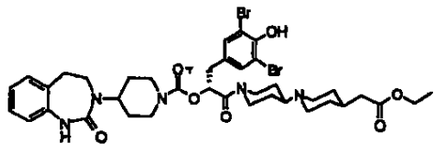
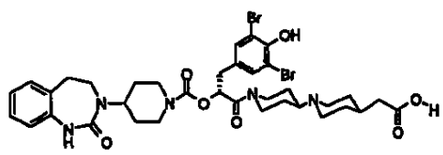
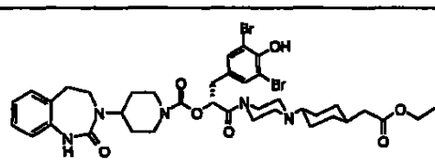
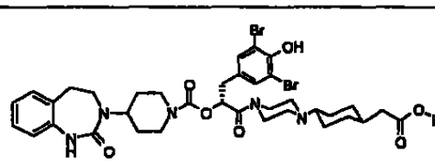
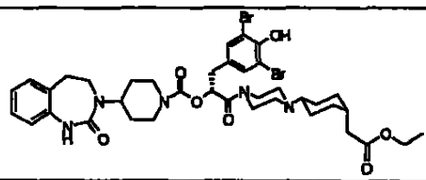
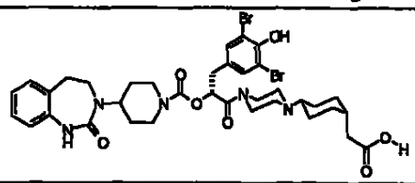
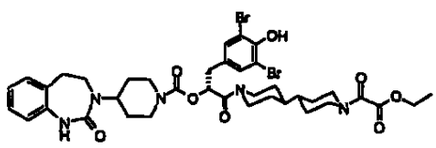
122

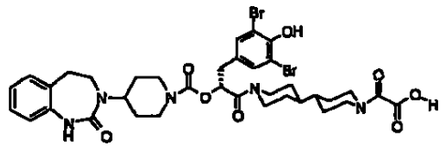
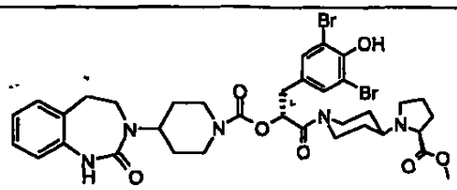
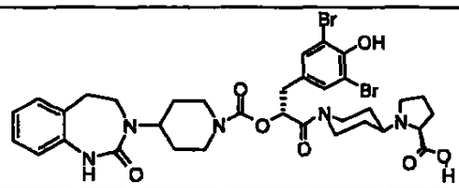
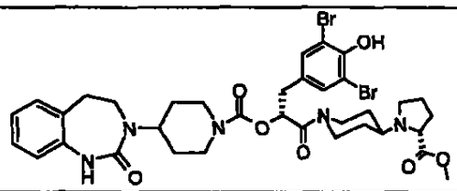
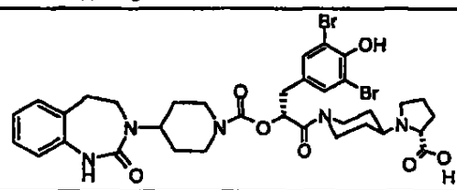
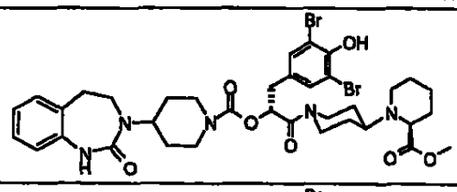
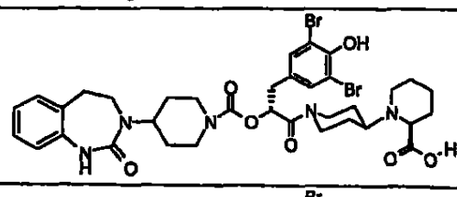
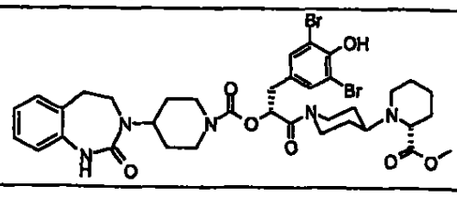
	Struktur	Name
(406)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(407)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(408)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(409)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(410)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(411)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[1'-(2-carboxy-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(412)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(413)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[1-(2-carboxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(414)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(415)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[4-(2-carboxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(416)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(417)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[1'-(3-carboxy-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(418)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(419)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[4-(3-carboxy-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(420)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(421)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[1-(3-carboxy-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

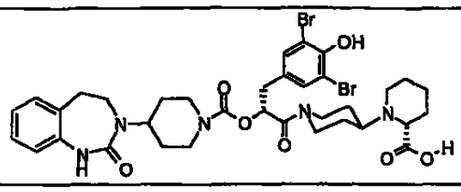
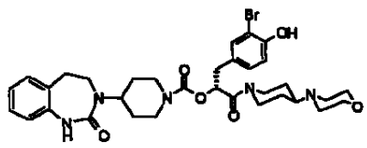
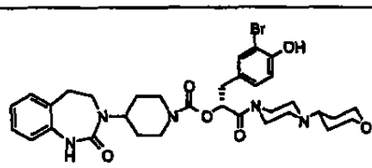
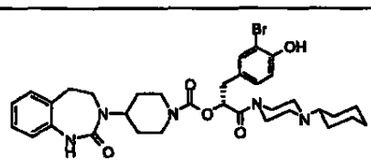
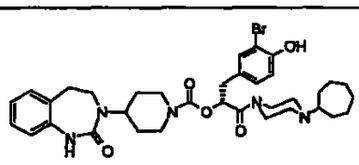
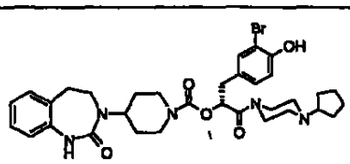
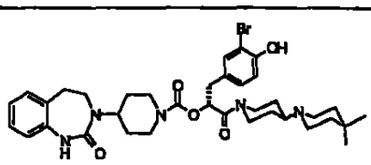
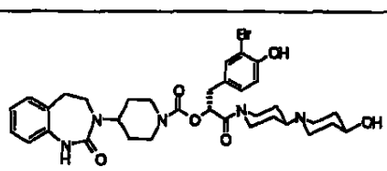
12A

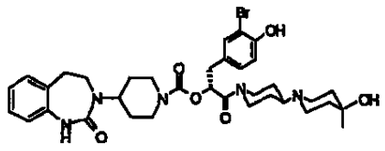
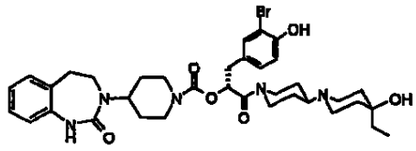
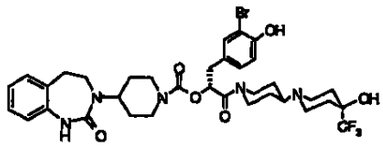
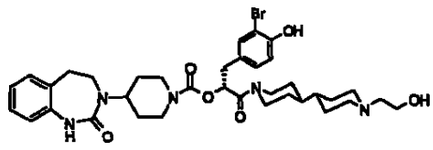
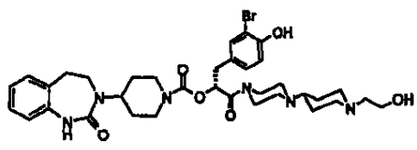
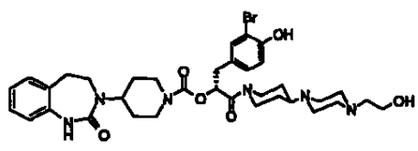
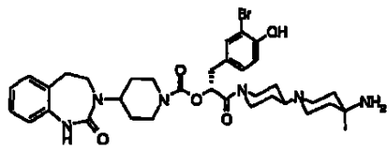
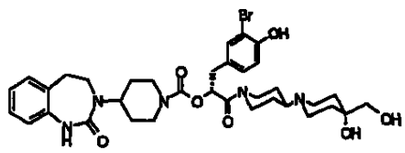
	Struktur	Name
(422)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-hydroxycarbamoylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(423)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{1'-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(424)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(methoxycarbamoyl-methyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(425)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-hydroxycarbamoylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(426)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-{4-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(427)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(methoxycarbamoyl-methyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(428)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-hydroxycarbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(429)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-{1-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-piperidin-4-yl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

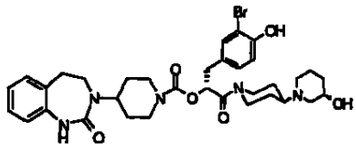
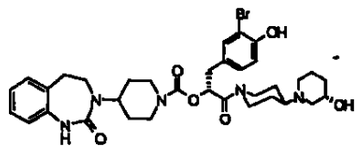
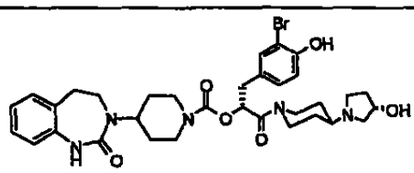
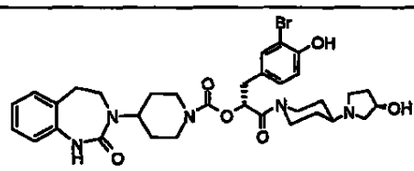
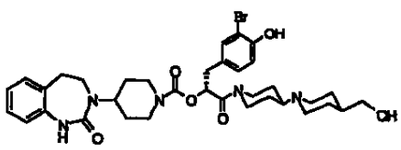
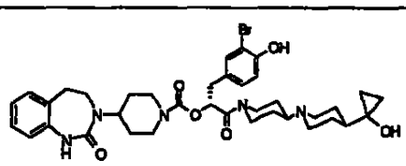
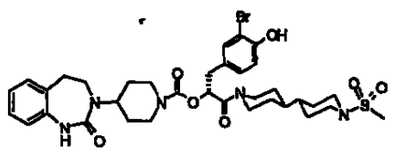
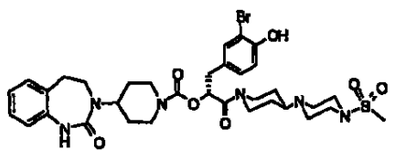
	Struktur	Name
(430)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(431)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-ethoxycarbonylmethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(432)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-carboxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(433)		cis-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(434)		cis-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-carboxymethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(435)		trans-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(436)		trans-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-carboxymethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(437)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxyoxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(438)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-oxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(439)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((S)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(440)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-((S)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(441)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((R)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(442)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-((R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(443)		(S)-1'-[(R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl]-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure methyl ester
(444)		(S)-1'-[(R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl]-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure
(445)		(R)-1'-[(R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl]-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure methyl ester

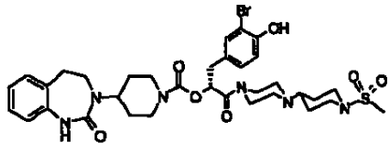
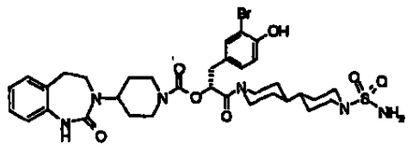
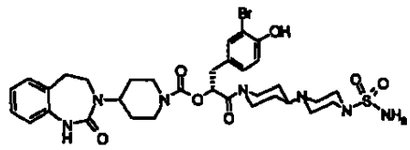
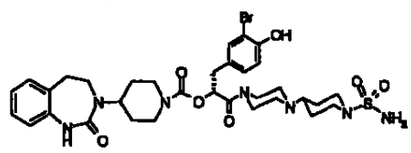
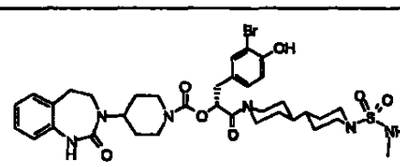
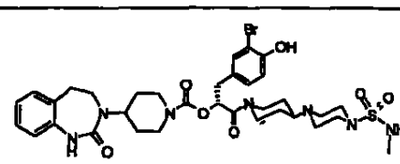
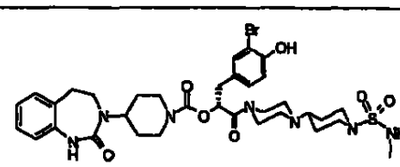
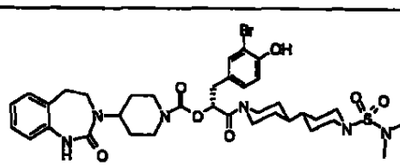
127

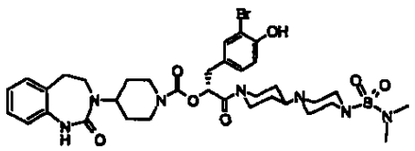
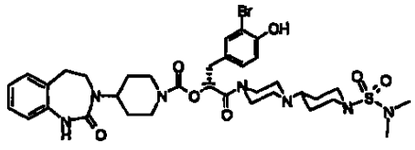
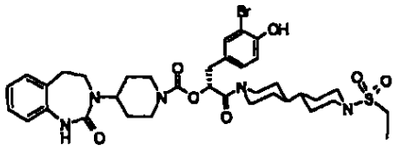
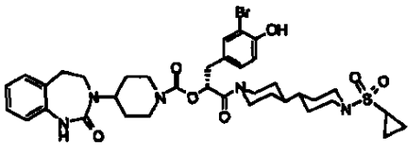
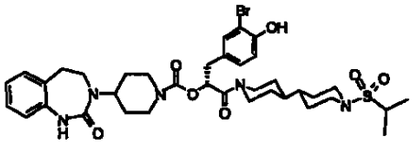
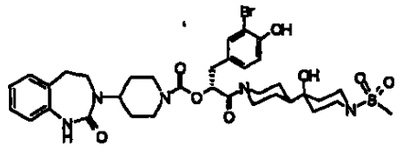
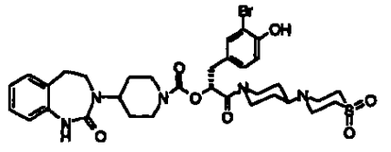
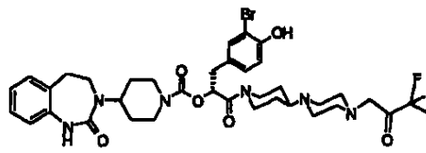
	Struktur	Name
(446)		(R)-1'-[(R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl]-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure
(447)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(448)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(449)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(450)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-cycloheptyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(451)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-cyclopentyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(452)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(453)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(454)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(455)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-ethyl-4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(456)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(457)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(2-hydroxy-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(458)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(459)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(460)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(461)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester

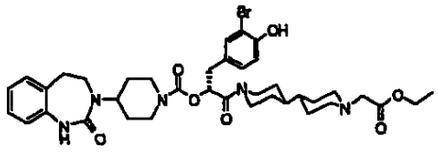
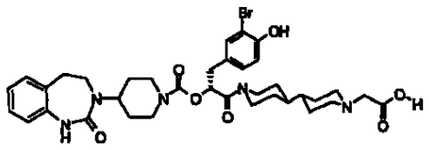
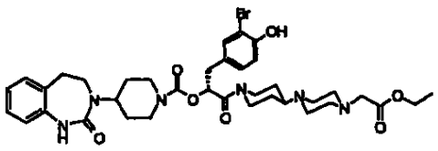
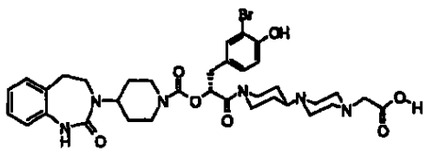
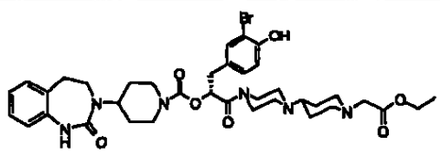
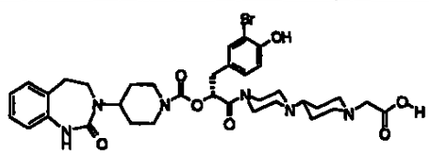
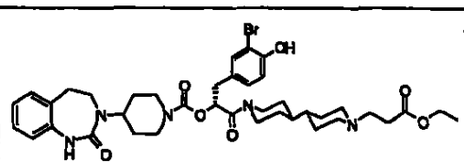
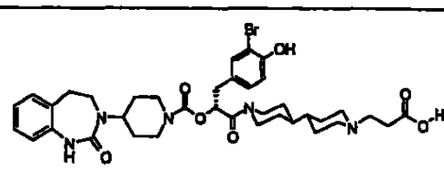
	Struktur	Name
(462)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-((R)-3-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(463)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-((S)-3-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(464)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(465)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(466)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(467)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-hydroxy-cyclopropyl)-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethyl ester
(468)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(469)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

130

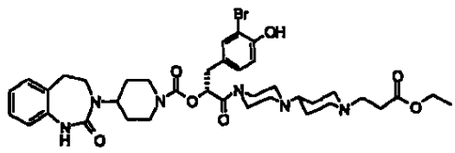
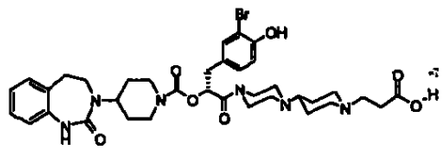
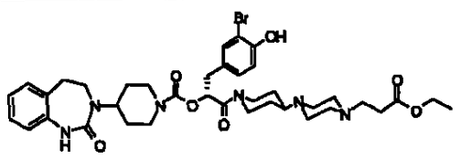
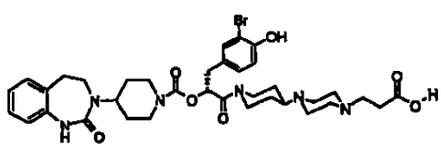
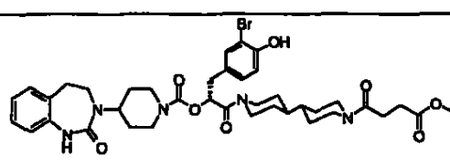
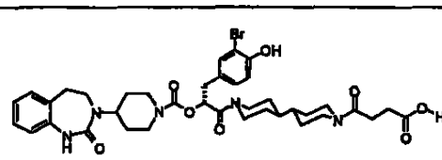
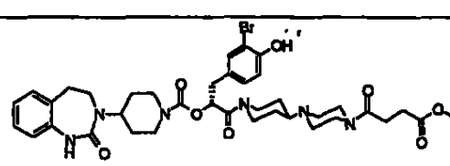
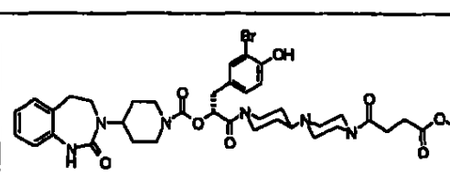
	Struktur	Name
(470)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(471)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethyl ester
(472)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(4-sulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl ester
(473)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(1-sulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(474)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methylsulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(475)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methylsulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(476)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methylsulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(477)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-dimethylsulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

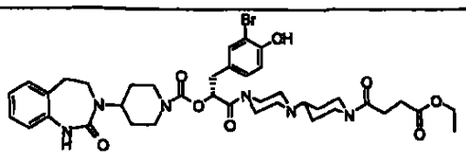
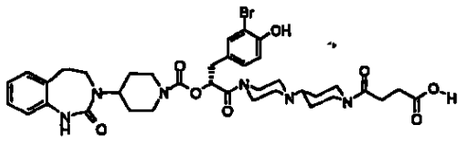
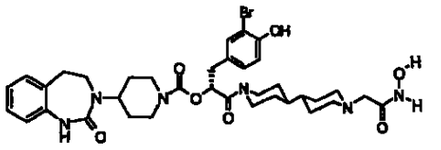
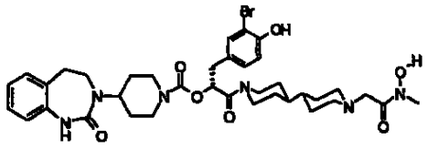
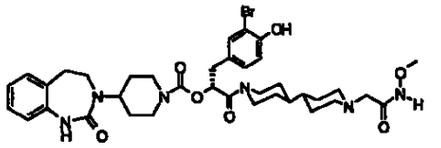
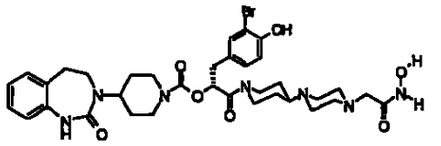
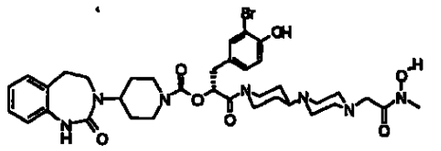
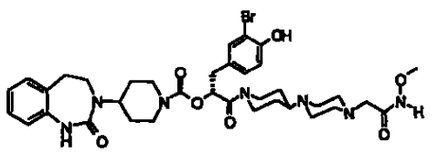
	Struktur	Name
(478)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-dimethylsulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(479)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-dimethylsulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(480)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(481)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-cyclopropansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(482)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[1'-(propan-2-sulfonyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-ethyl ester
(483)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4'-hydroxy-1'-methansulfonyl-4,4'-bipipendinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(484)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(485)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-[4-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-ethyl ester

132

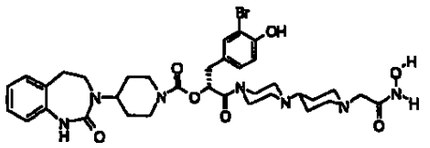
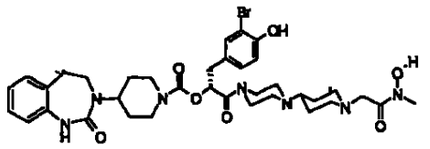
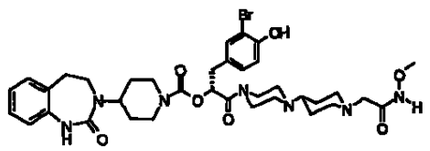
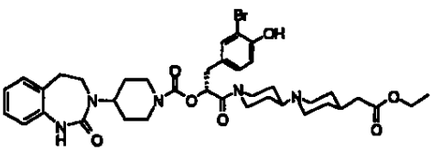
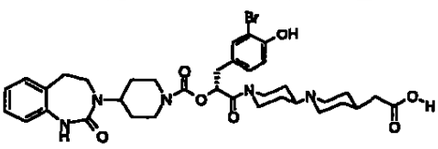
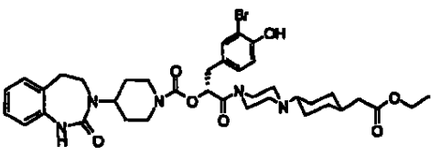
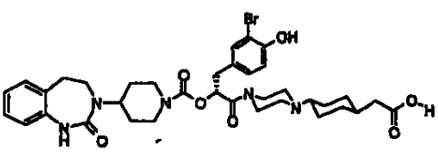
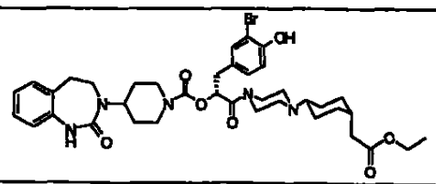
	Struktur	Name
(486)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipipendinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(487)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(488)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(489)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(490)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(491)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(492)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(493)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(2-carboxy-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

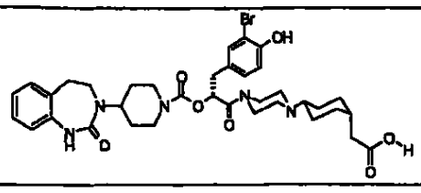
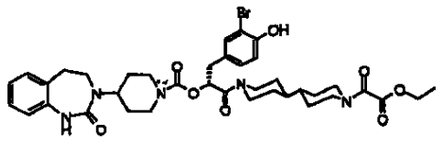
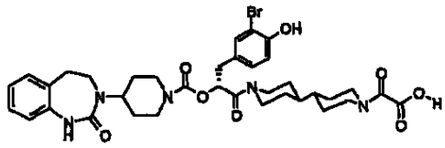
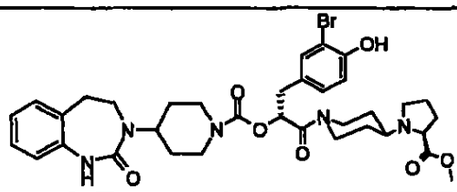
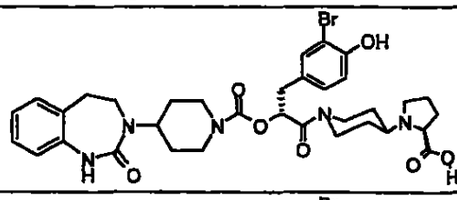
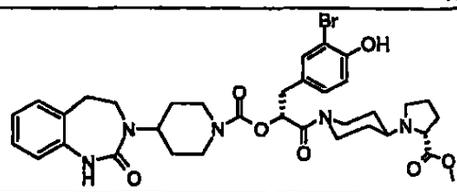
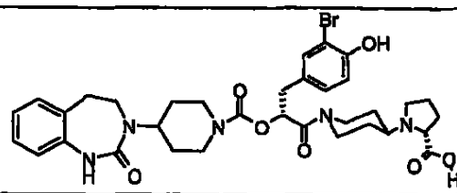
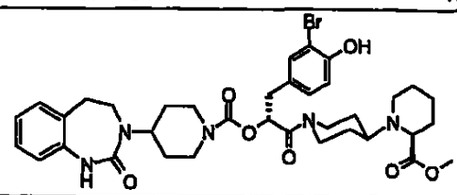
133

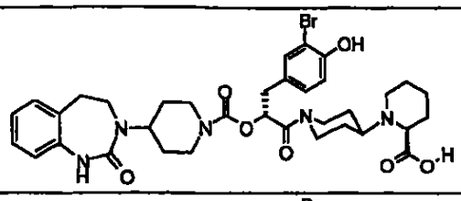
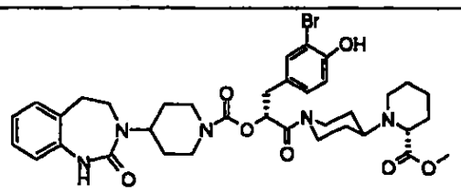
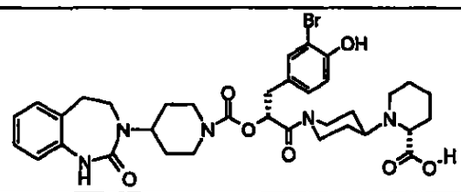
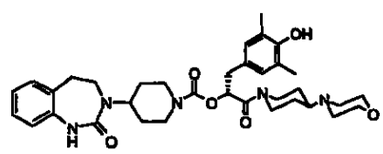
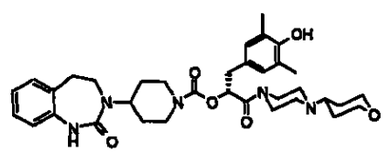
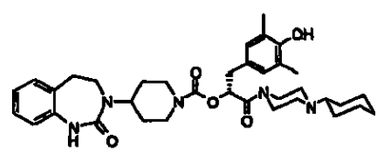
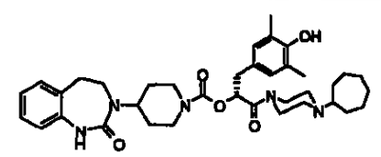
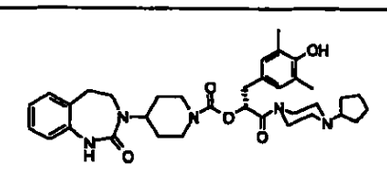
	Struktur	Name
(494)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(495)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(2-carboxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(496)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(497)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(2-carboxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(498)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(499)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(3-carboxy-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(500)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(501)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(3-carboxy-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester

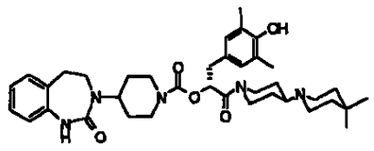
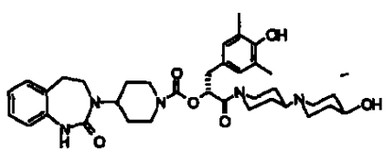
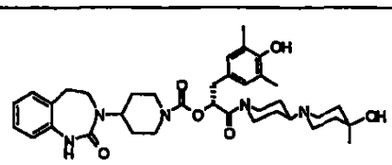
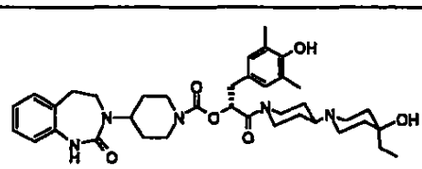
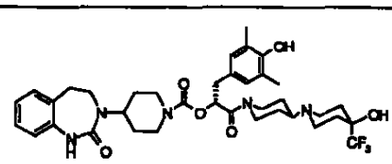
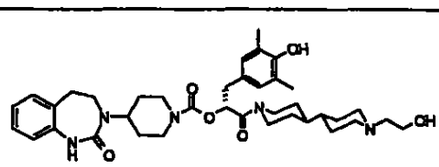
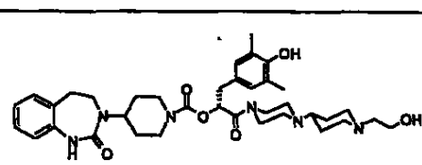
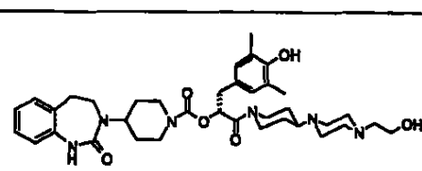
	Struktur	Name
(502)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(503)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[1-(3-carboxy-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(504)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-hydroxycarbamoylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(505)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{1'-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-4,4'-bipipendinyl-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(506)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[1'-(methoxycarbamoyl-methyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(507)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-hydroxycarbamoylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(508)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-{4-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(509)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-{4-[4-(methoxycarbamoyl-methyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester

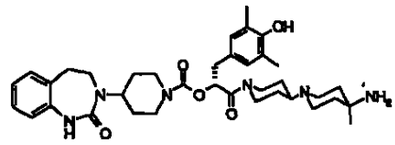
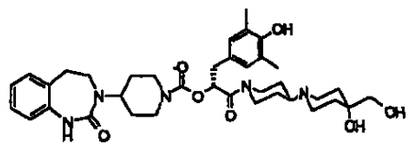
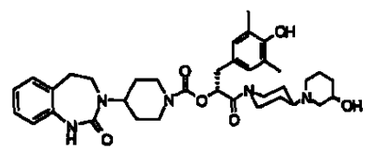
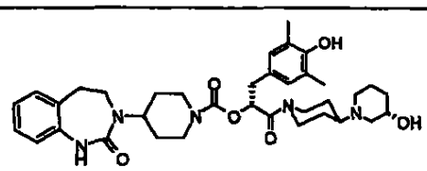
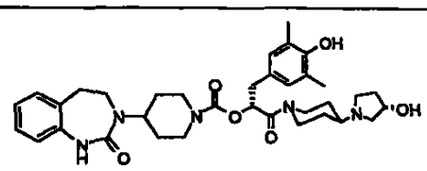
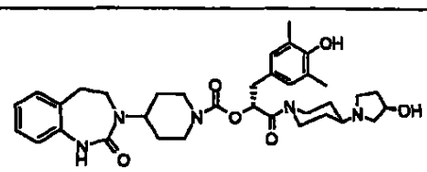
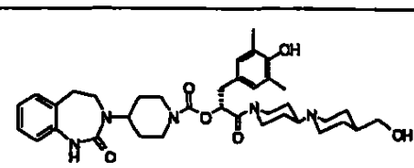
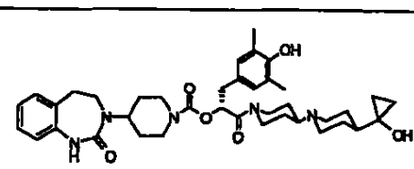
135

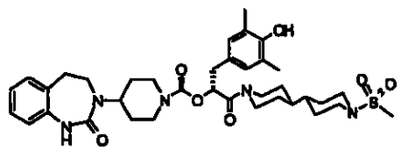
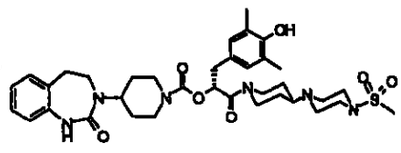
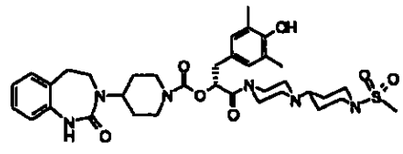
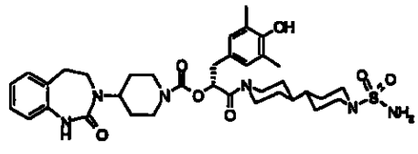
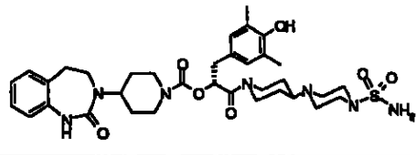
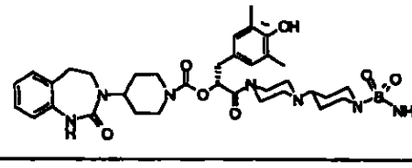
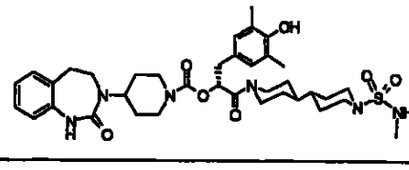
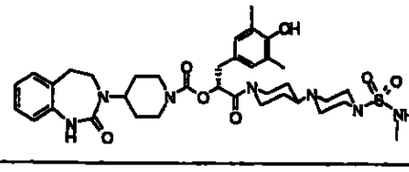
	Struktur	Name
(510)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-hydroxycarbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(511)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-{1-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-piperidin-4-yl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(512)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-[1-(methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(513)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-ethoxycarbonylmethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(514)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-carboxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(515)		trans-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(516)		trans-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-carboxymethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(517)		cis-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-pipendin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

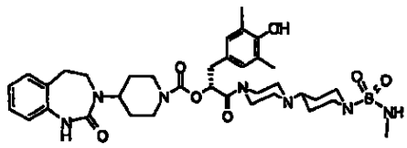
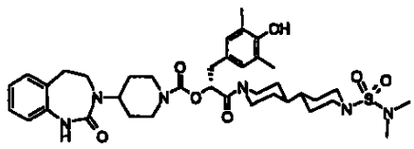
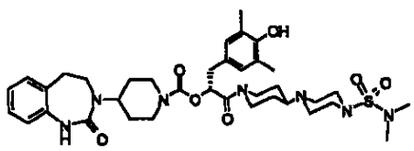
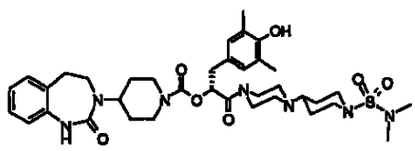
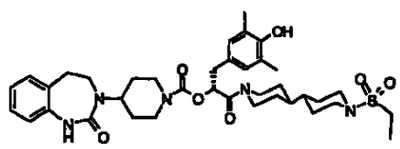
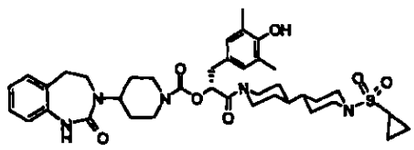
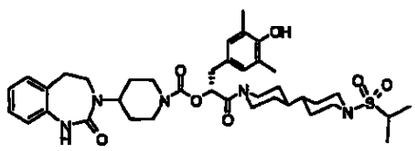
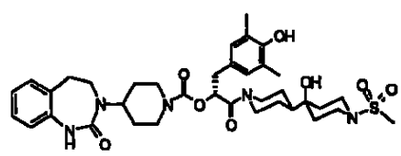
	Struktur	Name
(518)		cis-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-carboxymethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(519)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxyoxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(520)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-oxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(521)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((S)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(522)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((S)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(523)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((R)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(524)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(3-brom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-((R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(525)		(S)-1'-[(R)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl]-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure methyl ester

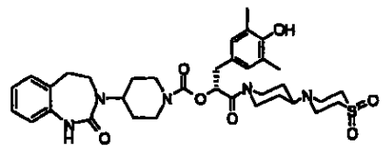
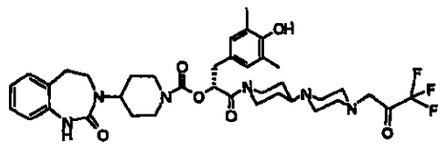
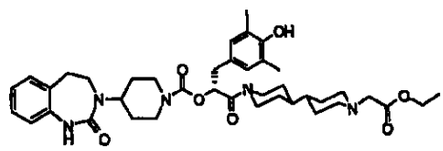
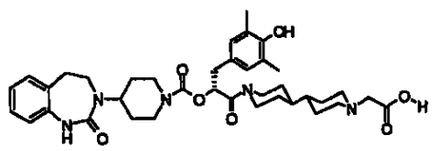
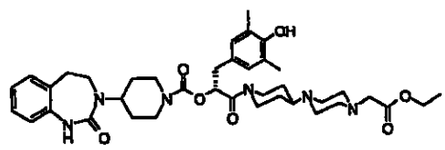
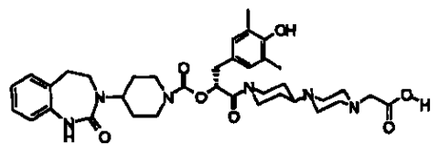
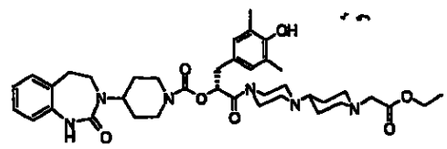
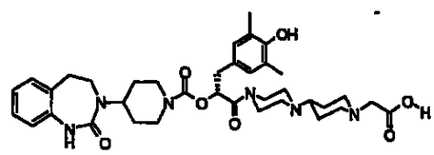
	Struktur	Name
(526)		S)-1'-((R)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure
(527)		(R)-1'-((R)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure methyl ester
(528)		(R)-1'-((R)-3-(3-Brom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure
(529)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(530)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(531)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(532)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-cycloheptyl-piperazin-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(533)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-cyclopentyl-piperazin-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

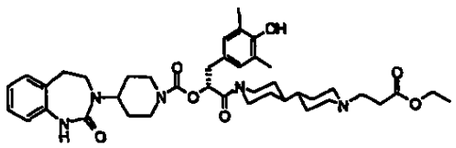
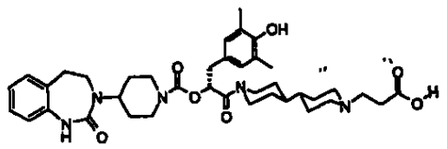
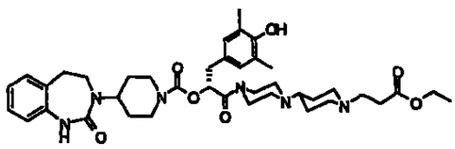
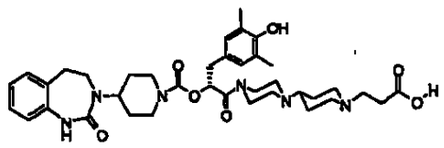
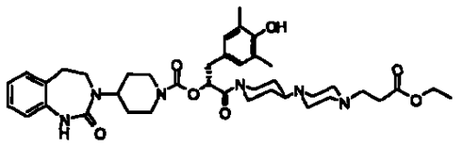
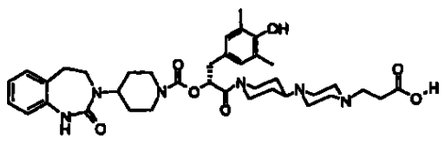
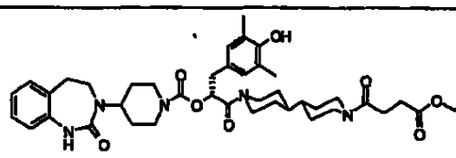
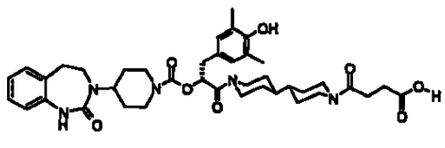
	Struktur	Name
(534)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(535)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(536)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(537)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-ethyl-4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(538)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(539)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[1'-(2-hydroxy-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(540)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-{4-[1-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(541)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-{4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester

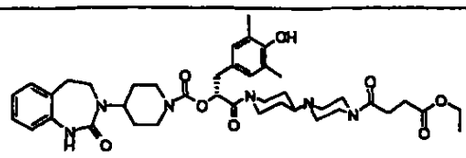
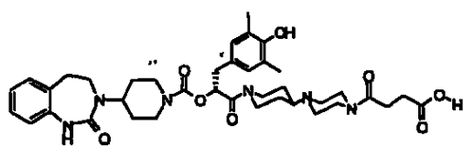
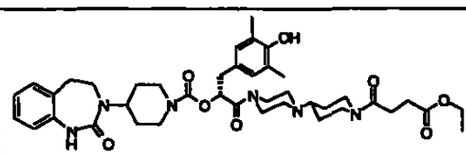
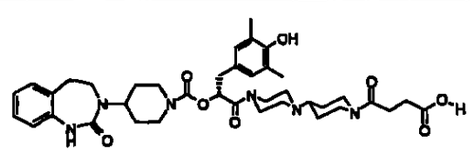
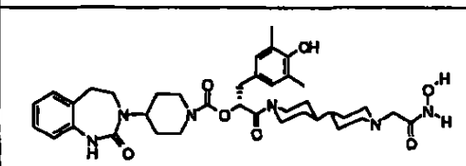
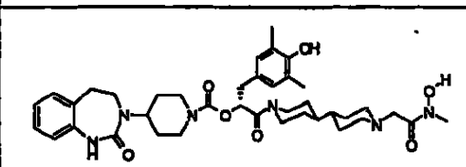
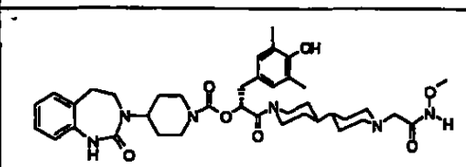
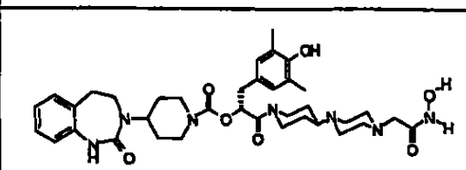
	Struktur	Name
(542)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(543)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(544)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-((R)-3-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(545)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-((S)-3-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(546)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(547)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(548)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(549)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1-hydroxy-cyclopropyl)-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

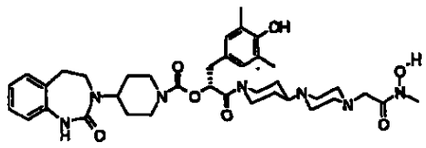
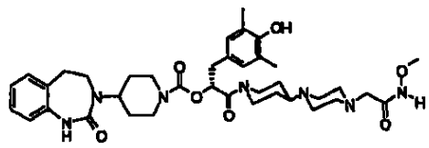
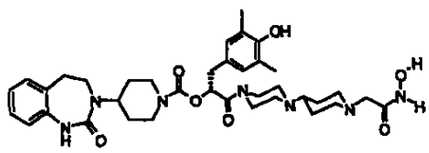
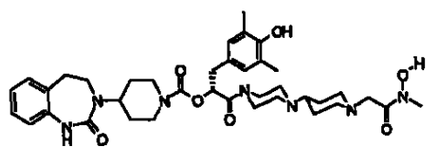
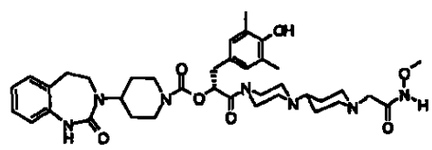
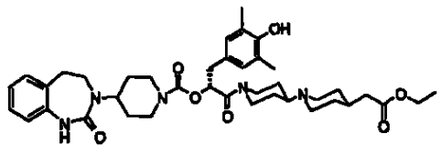
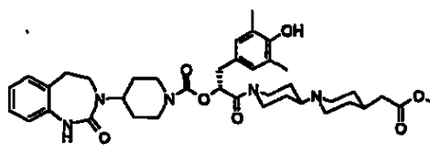
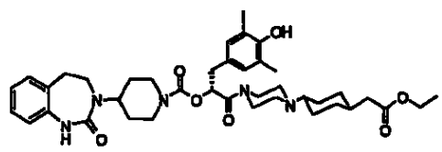
	Struktur	Name
(550)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(551)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(552)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(553)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(1'-sulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethyl ester
(554)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(4-sulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl ester
(555)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(1-sulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(556)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methylsulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(557)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methylsulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

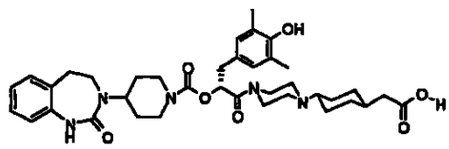
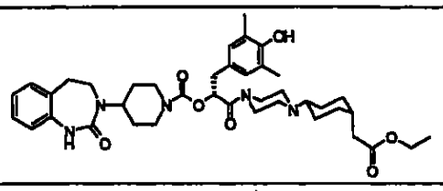
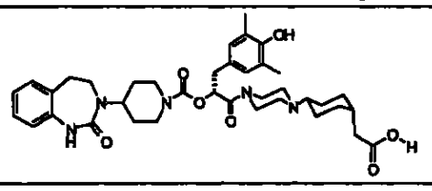
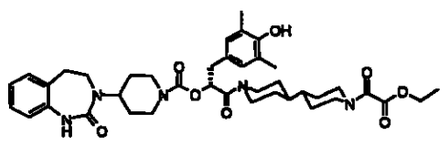
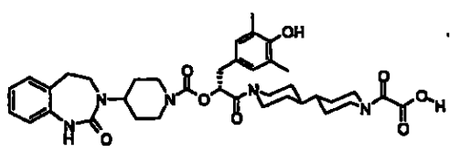
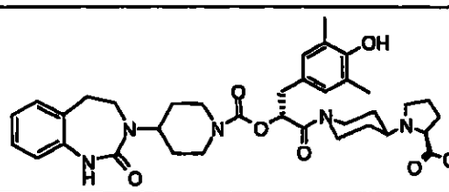
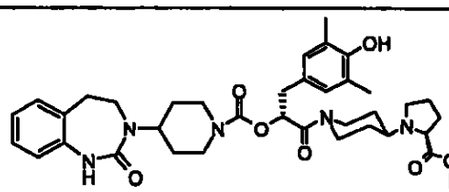
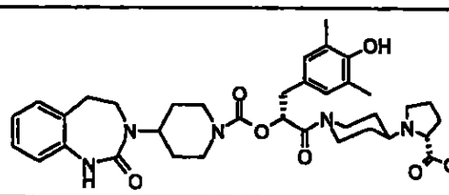
	Struktur	Name
(558)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methylsulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(559)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-dimethylsulfamoyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(560)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-dimethylsulfamoyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(561)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1-dimethylsulfamoyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(562)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-ethansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(563)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-cyclopropansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(564)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[1'-(propan-2-sulfonyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-ethyl ester
(565)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4'-hydroxy-1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

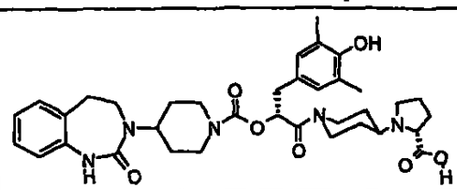
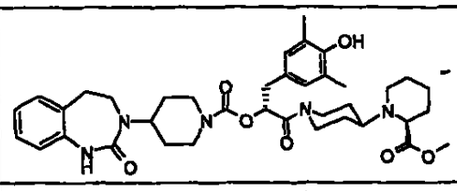
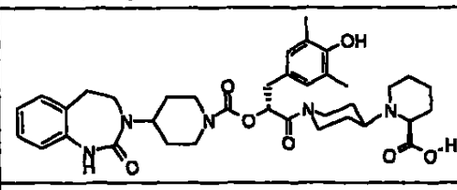
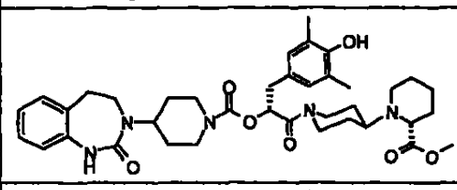
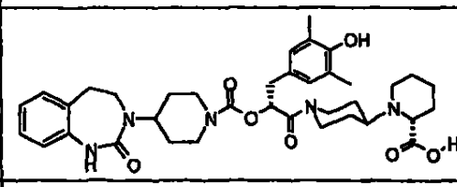
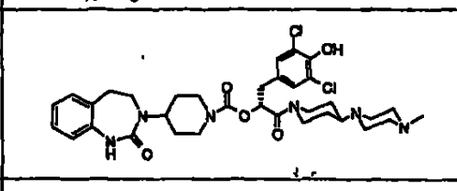
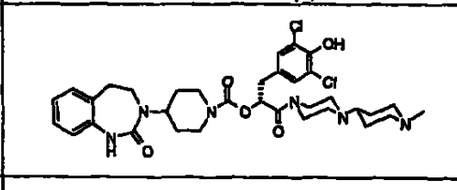
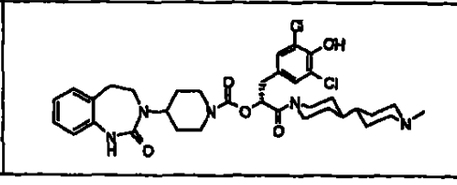
	Struktur	Name
(566)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(567)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-ethyl ester
(568)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(569)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(570)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(571)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(572)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(573)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

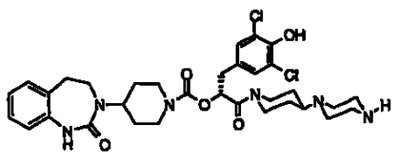
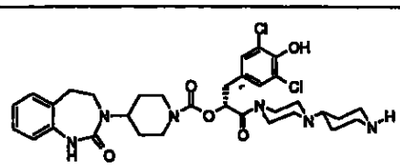
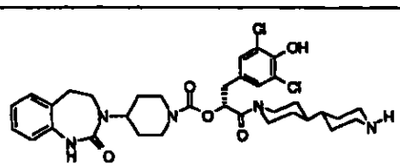
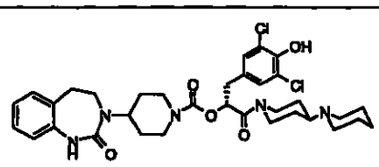
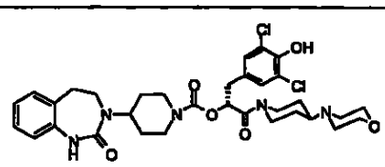
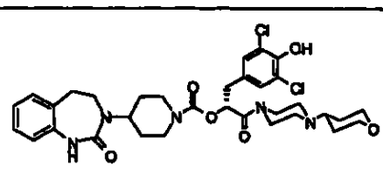
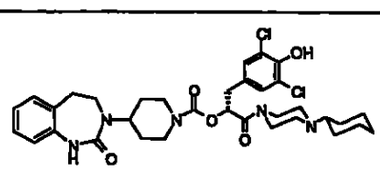
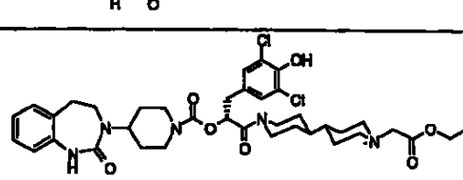
	Struktur	Name
(574)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[1'-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(575)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[1'-(2-carboxy-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(576)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(577)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[1-(2-carboxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(578)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(579)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[4-(2-carboxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(580)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[1'-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(581)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[1'-(3-carboxy-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

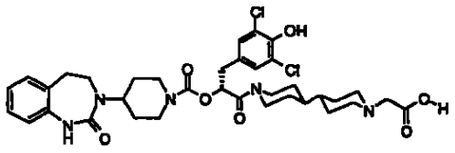
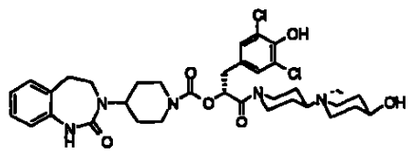
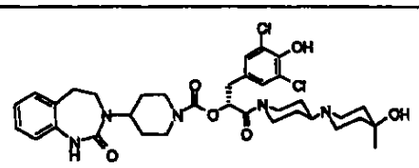
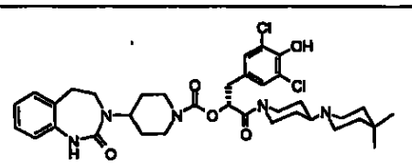
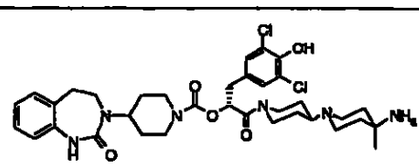
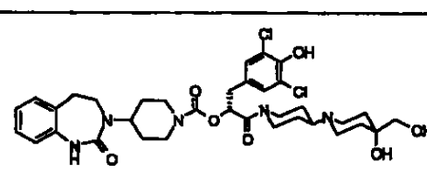
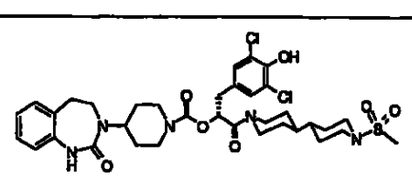
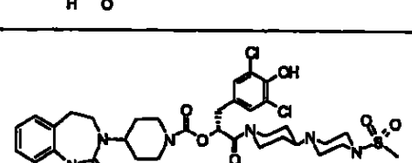
	Struktur	Name
(582)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[4-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(583)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[4-(3-carboxy-propionyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(584)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[1-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(585)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-{4-[1-(3-carboxy-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(586)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-hydroxycarbamoylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(587)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-{1'-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(588)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[1'-(methoxycarbamoyl-methyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(589)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsaure (R)-2-[4-(4-hydroxycarbamoylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

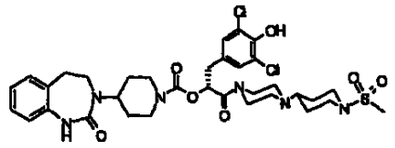
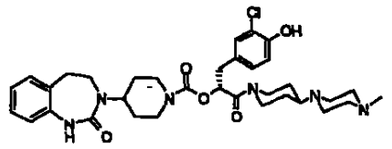
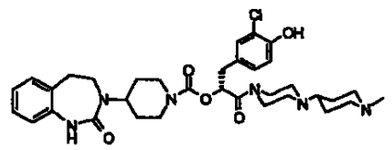
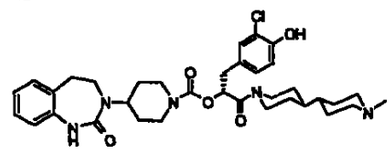
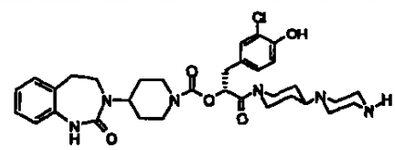
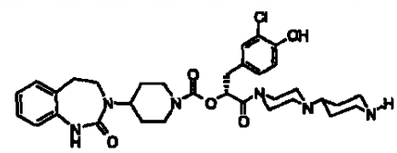
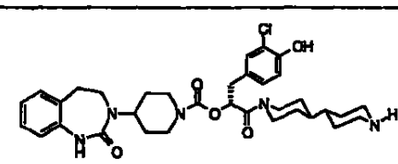
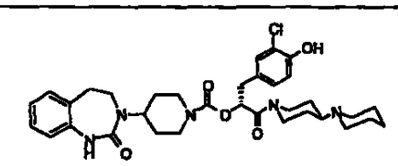
	Struktur	Name
(590)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-[4-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(591)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-{4-[4-(methoxycarbamoyl-methyl)-piperazin-1-yl]-pipendin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(592)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(1-hydroxycarbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(593)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-{1-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-piperidin-4-yl}-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(594)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-{4-[1-(methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethyl ester
(595)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-ethoxycarbonylmethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(596)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(4-carboxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(597)		trans-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(598)		trans-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-carboxymethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(599)		cis-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(600)		cis-4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-(4-carboxymethyl-cyclohexyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(601)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-(1'-ethoxyoxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(602)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-oxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(603)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-((S)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(604)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-((S)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(605)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-((R)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

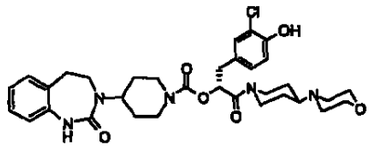
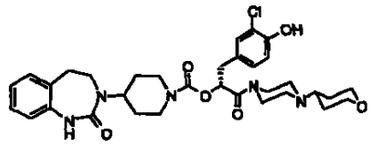
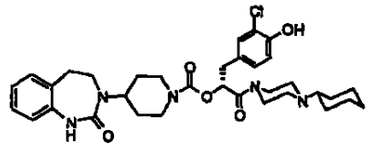
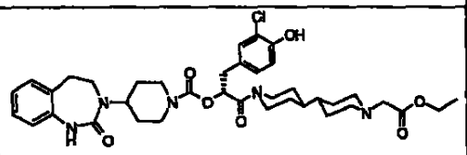
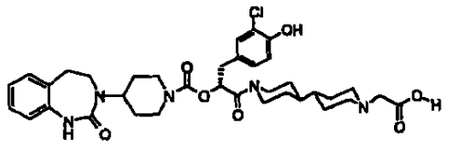
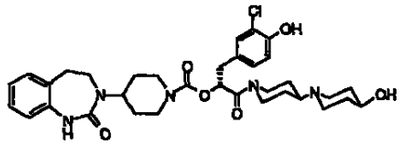
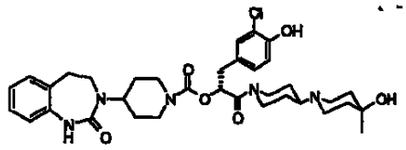
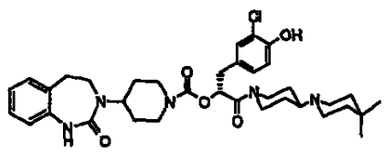
	Struktur	Name
(606)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-2-[4-((R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(607)		(S)-1'-{(R)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure methyl ester
(608)		(S)-1'-{(R)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure
(609)		(R)-1'-{(R)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure methyl ester
(610)		(R)-1'-{(R)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure
(611)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(612)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(613)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

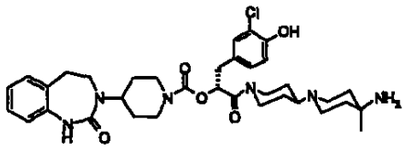
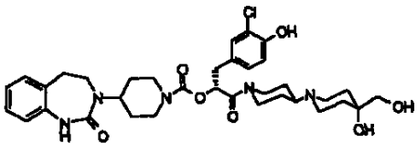
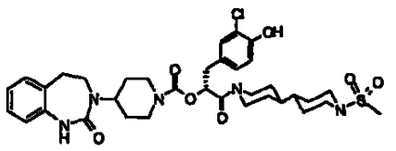
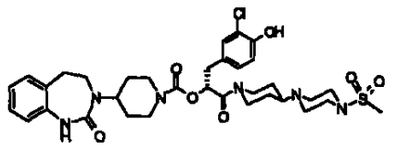
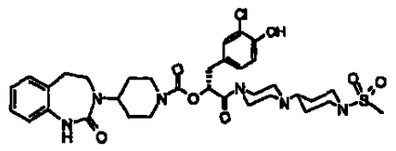
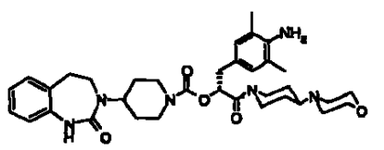
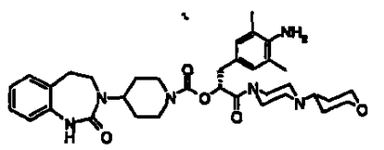
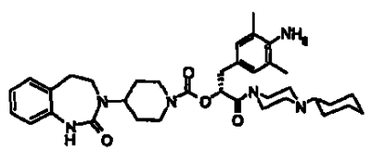
	Struktur	Name
(614)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(615)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(616)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(617)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(618)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(619)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(620)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(621)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

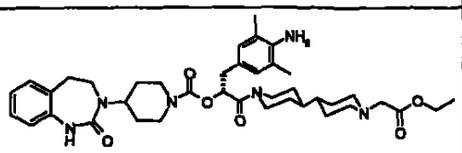
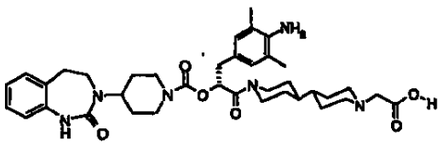
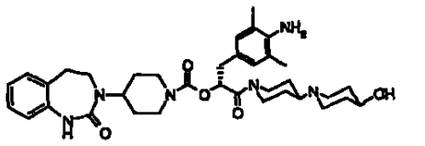
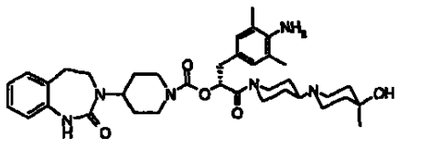
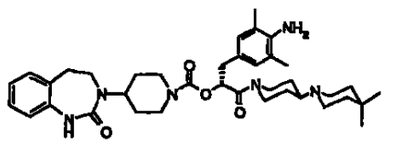
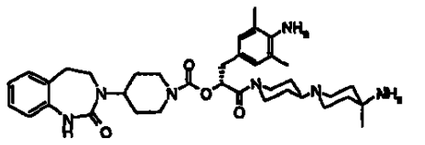
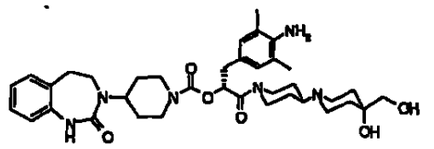
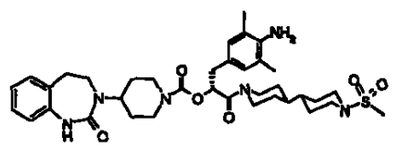
	Struktur	Name
(622)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(623)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipipendinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(624)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(625)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(626)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(627)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(628)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(629)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methan-sulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

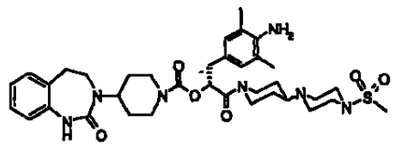
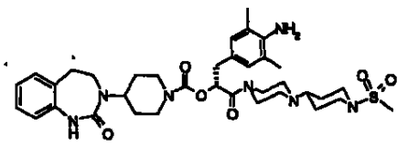
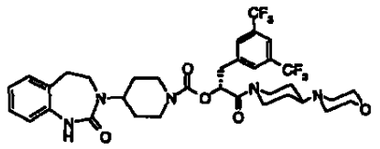
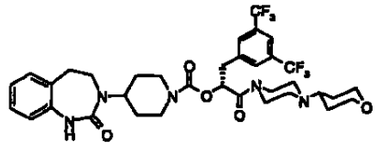
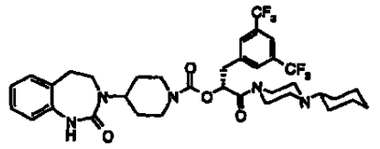
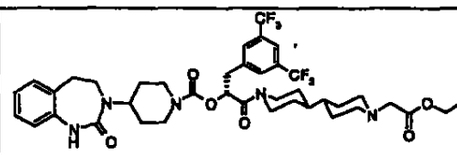
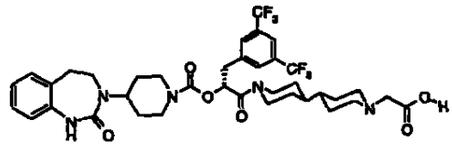
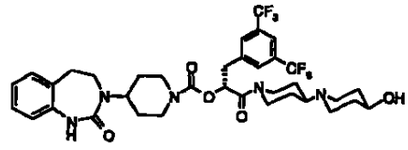
	Struktur	Name
(630)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dichlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methan-sulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(631)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(632)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(633)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(634)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(635)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(636)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(637)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

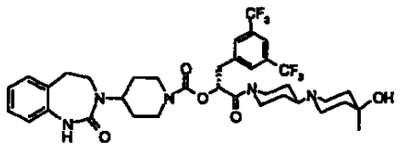
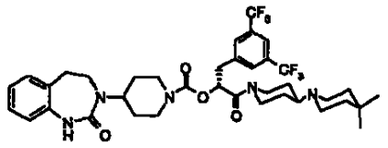
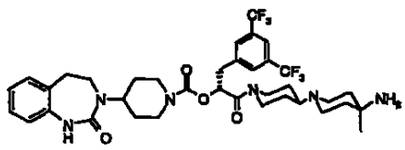
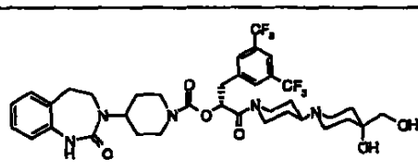
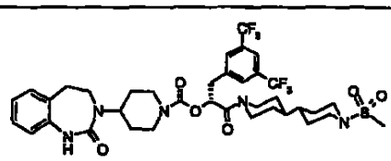
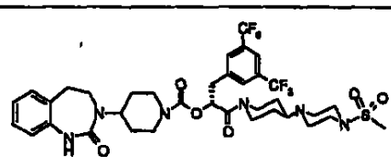
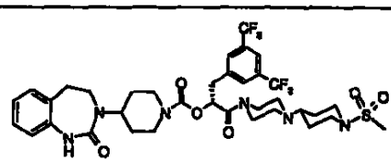
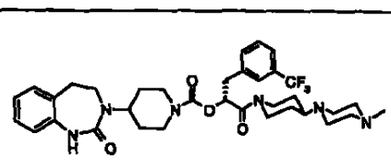
151

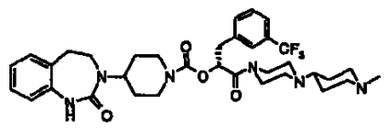
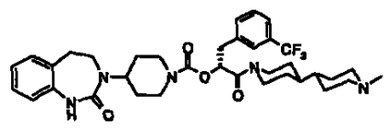
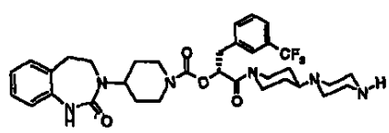
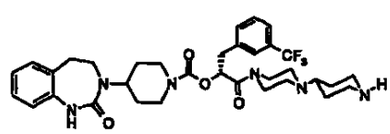
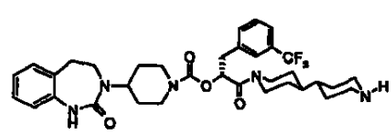
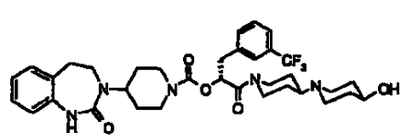
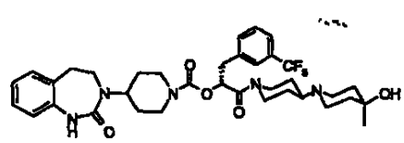
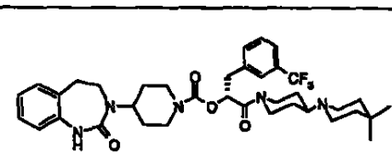
	Struktur	Name
(638)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(639)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(640)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(641)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(642)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(643)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(644)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(645)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester

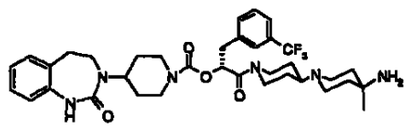
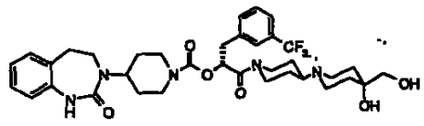
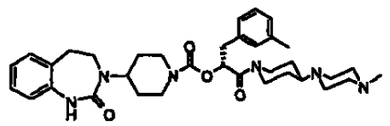
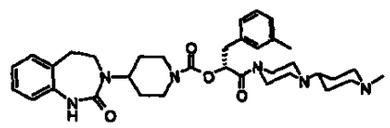
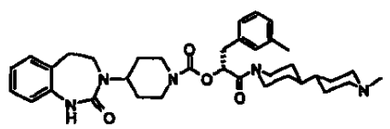
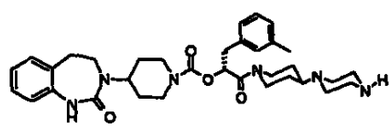
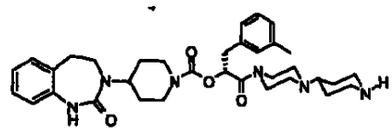
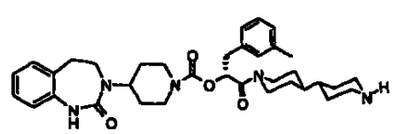
	Struktur	Name
(646)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(647)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(648)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(649)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(650)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(651)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-pipendin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(652)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(653)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

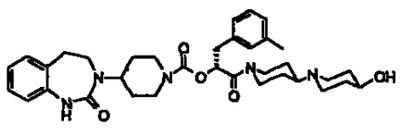
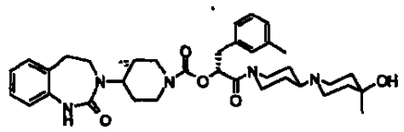
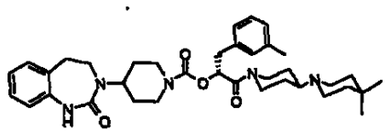
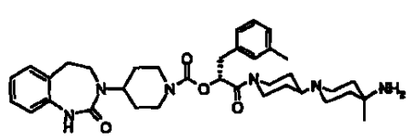
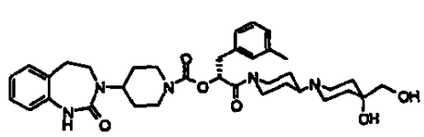
	Struktur	Name
(654)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(655)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(656)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(657)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(658)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(659)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(660)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(661)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(662)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(663)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(664)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(665)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl ester
(666)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(667)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(668)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(669)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(670)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(671)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(672)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(673)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl ester
(674)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(675)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(676)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(677)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester

	Struktur	Name
(678)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(679)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-methyl-4,4'-bipipendinyl-1-yl)-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(680)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(681)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(682)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(683)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(684)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(685)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester

	Struktur	Name
(686)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(687)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethyl ester
(688)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(689)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester
(690)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl ester
(691)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl ester
(692)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl ester
(693)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

	Struktur	Name
(694)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(695)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(696)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(697)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester
(698)		4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-4-hydroxymethyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl ester

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

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

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

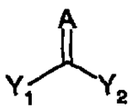
Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



, (III)

in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,

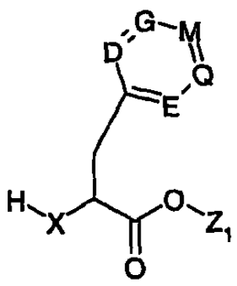
mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



, (IV)

in der Y_1 und Y_2 nucleofuge Gruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxygruppe, falls A das Sauerstoffatom darstellt, oder das Chloratom, falls A das Schwefelatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel



, (V)

in der X, D, E, G, M und Q wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 eine Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, beispielsweise eine C_{1-8}-Alkyl- oder Benzylgruppe, wobei die Alkylgruppen linear oder verzweigt sein können und die Benzylgruppe durch ein oder zwei Methoxygruppen substituiert sein kann. Bevorzugt ist für Z_1 die Methyl-, Ethyl-, *tert*-Butyl oder Benzylgruppe. Vor Durchführung der Reaktion können im Rest R^1 einer Verbindung der Formel (III) und/oder in einer Verbindung der Formel (V) gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche

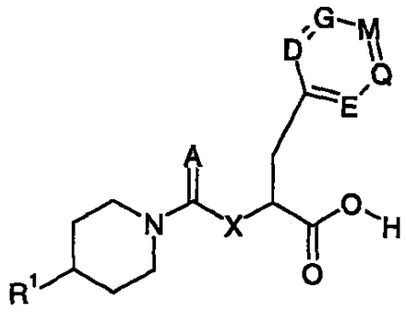
Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

In einer ersten Stufe werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) in einem Lösungsmittel, beispielsweise in Dichlormethan, THF, Pyridin oder deren Mischungen, bei einer Temperaturzwischen -20 bis 50°C in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, mit den Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel (IV) zur Reaktion gebracht. Die dabei entstehende Zwischenstufe kann aufgereinigt oder ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

Die Umsetzung dieser Zwischenstufen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt ebenfalls in einem der oben genannten Lösungmittel, und bei den oben genannten Temperaturen, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Pyridin, mit oder ohne Zusatz eines Aktivierungsreagenz, wie z.B. 4-Dimethylaminopyridin. Zur Aktivierung können die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) auch mittels eines Metallhydrides, wie z.B. NaH oder KH, deprotoniert werden, wobei in diesem Fall auf die Gegenwart der Base oder des Aktivierungsreagenzes verzichtet werden kann.

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

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VI)

161

in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3, in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind. Vor Durchführung der Reaktion können in einer Verbindung der Formel (VI) und/oder in den Resten R^2 und R^3 des Amins der Formel HNR^2R^3 gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethyl-amino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyldiisopropylamin (Hünig-Base) bevorzugt.

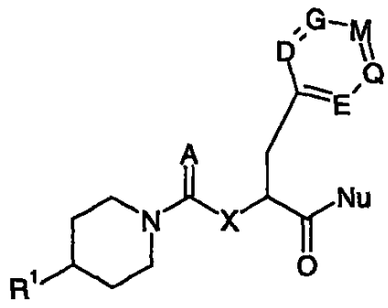
Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäure-isobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der

162

allgemeinen Formel (VIII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen –20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

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

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3,

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

Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet. Vor Durchführung der Reaktion können in einer Verbindung der Formel (VII) und/oder in den Resten R^2 und R^3 des Amins der Formel HNR^2R^3 gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen · oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschutzt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, *N*-Ethyldicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

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

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder

Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

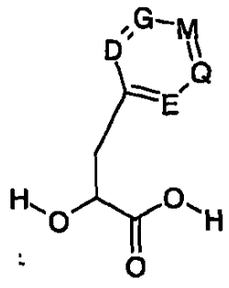
Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze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

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

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

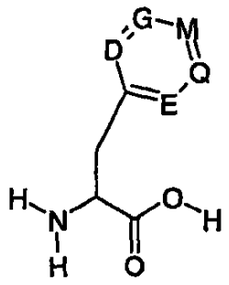
Falls die Gruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel (V) das Sauerstoffatom darstellt, können die für die Synthese benötigten Hydroxycarbonsäuren der

allgemeinen Formel



,(VIII)

aus Verbindungen der allgemeinen Formel

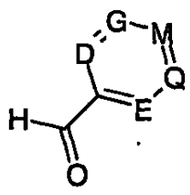


,(IX)

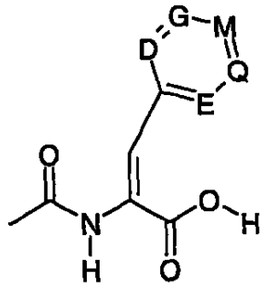
gewonnen werden, wobei D, E, G, M und Q in beiden Formeln wie eingangs erwähnt definiert sind.

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

Ein alternativer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) besteht in der Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel (X) mit N-Acetylglycin in Acetanhydrid als Lösungsmittel in Gegenwart von Alkaliacetat, bevorzugt Natrium- oder Kaliumacetat bei geeigneter Temperatur, bevorzugt bei 80-130°C.



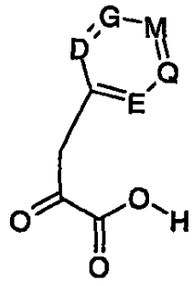
,(X)



,(XI)

Die primär entstehenden Azlactone werden ohne Isolierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) hydrolysiert.

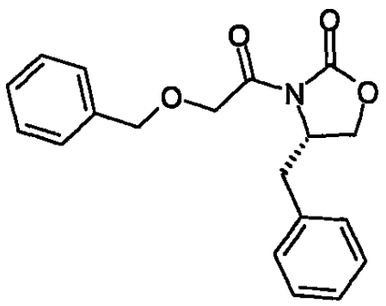
Durch weitere Umsetzung in Gegenwart von wässrigen Mineralsäuren, wie Schwefel-, Phosphor- oder Chlorwasserstoffsäure, bevorzugt jedoch von Chlorwasserstoffsäure, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) erhalten. Diese werden dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) überführt.



,(XII)

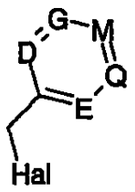
Als Reduktionsmittel können Alkaliborhydride, wie Natrium- oder Kaliumborhydrid verwendet werden. Weitere Reduktionsmittel stellen Chlordialkylborane, wie Chlordicyclohexylboran, dar. Werden chirale Chlordialkylborane, wie z.B. B-Chlordiisopinocampheylboran benutzt, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) in enantiomerenreiner Form isoliert werden.

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



, (XIII)

mit Aryl- oder Heteroaryl-methylhalogeniden der allgemeinen Formel

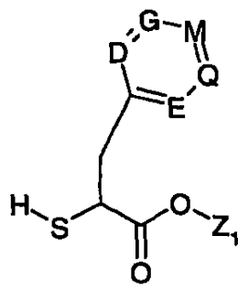


, (XIV)

in der Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, und D, E, G, Q und E wie eingangs erwähnt definiert sind, in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitte und Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]). Die entstehenden diastereomeren Produkte können dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden oder Umkristallisation, getrennt werden. Die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars und Abspaltung der Benzylschutzgruppe eröffnet ebenfalls einen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen der allgemeinen Formel (V).

Die weitere Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (V) erfolgt im alkoholischen Milieu, bevorzugt in Methanol oder Ethanol, in Gegenwart einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoffsäure. Die Reaktion kann alternativ durch Umsetzung in alkoholischen Lösungsmitteln, bevorzugt Methanol, mit Thionychlorid erfolgen.

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



,(XV)

in der D, E, G, M und Q wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 eine wie unter Verfahren (a) beschriebene Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (V) gewonnen werden, in derX das Sauerstoffatom darstellt.

Durch eine Mitsunobu-Reaktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit C_{1-6}-Alkylthiocarbonsäuren, wobei die Alkylkette linear oder verzweigt sein kann diese bevorzugt jedoch die Methylgruppe darstellt, werden die entsprechenden Alkylthiocarbonsäureester dieser Verbindungen erhalten. Diese können nach bekannten Methoden zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) hydrolysiert werden (Bert Strijtveen und Richard M. Kellogg, J.Org. Chem. 51, 3664-3671 [1986]).

Alle Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die primäre oder sekundäre Amino-, Hydroxy- oder Hydroxycarbonylfunktionen enthalten, werden bevorzugt aus mit Schutzgruppen versehenen Vorstufen gewonnen. Als Schutzgruppen für Aminofunktionen kommen beispielsweise eine Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxy-carbonyl-, 4-Biphenylyl-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxy-carbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpro-poxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder *tert*-Butyloxycarbonylgruppe, die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenyl-methoxycarbonylgruppe oder eine Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe in Frage.

Als Schutzgruppe für Hydroxyfunktionen kommt beispielsweise eine Trimethylsilyl-,

Triethylsilyl-, Triisopropyl-, *tert*-Butyldimethylsilyl- oder *tert*-Butyldiphenylsilylgruppe, eine tert-Butyl-, Benzyl-, 4-Methoxybenzyl- oder 3,4-Dimethoxybenzylgruppe in Frage.

Als Schutzgruppe für Hydroxycarbonylfunktionen kommt beispielsweise eine Alkylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, Isopropyl-, *n*-Butyl-, *tert*-Butyl, Allyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Benzyl- oder 4-Methoxybenzylgruppe in Frage.

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

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

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

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder

mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

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

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

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

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

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

resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

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

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

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

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

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

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

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA_2-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-12} bis 10^{-5} M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv: nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), complex regional pain syndrome (CRPS1), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostritiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.
Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflußt, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg

Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

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

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

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Angiotensin Rezeptor Blocker (Angiotensin II Antagonisten), iNOS Inhibitoren, AMPA Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika, β-Blocker, α-Agonisten und α-Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

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

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

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

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

Experimenteller Teil

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^{1}H-NMR und/oder Massenspektren vor.

175

Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt.

Die unter der Bezeichnung Polygram ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram SIL G/UV_{254} (beschichtet mit 0.2 mm Kieselgel) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Artikel-Nr. 805 021) erhoben.

Die unter der Bezeichnung Polygram-Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram Alox N/UV_{254} (beschichtet mit 0.2 mm Aluminiumoxid) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Artikel-Nr. 802 021) erhoben.

Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser.

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

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

Zu chromatographischen Reinigungen wird Aluminiumoxid der Firma ICN Biomedicals (Eschwege, Artikelnummer 02090) verwendet. Gemäss Herstellerangaben wird vor Verwendung die benötigte Aktivitätsstufe erzeugt.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	95	5

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5

µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Methode B:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensaure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	95	5

Analytische Säule: Waters Symmetry C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Methode C:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), Bonus-RP C14; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Methode D:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90

11	90	10

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

Methode E:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Analytische Saule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.6 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Methode F:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.04% Trifluoressigsäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.04% Trifluoressigsäure)
0	80	20
30	20	80

Analytische Säule: Waters Symmetry C8; 5 µm; 4.6 x 150 mm; Säulentemperatur: 25°C; Fluss: 1.3 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.
Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.
Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

178

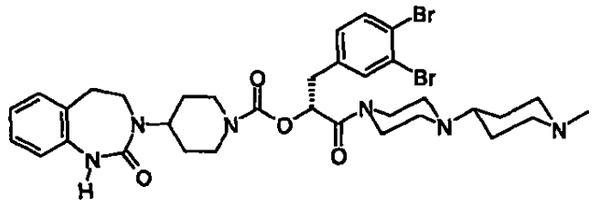
In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Boc	*tert*-Butoxycarbonyl
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DIPE	Diisopropylether
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
halbkonz.	Halbkonzentriert
HATU	O-(7-Azabenztriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
LiOH	Lithiumhydroxid
MeOH	Methanol
NaOAc	Natriumacetat
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
n.e.	nicht erhoben
PE	Petrolether
RT	Raumtemperatur
TBME	*tert*-Butylmethylether
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium-tetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1

179

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



1a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,4-dibrom-phenyl)-acrylsäure

Eine Mischung aus 22.1 g (83.7 mmol) 3,4-Dibrombenzaldehyd, 14.7 g (126 mmol) N-Acetylglycin und 10.3 g (126 mmol) NaOAc in 100 mL Acetanhydrid wurden 1.5 h auf 118°C (Innentemperatur) erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch auf 100°C gekühlt und dann portionenweise mit 20 g Eis versetzt (exotherme Reaktion), wobei die Innentemperatur unter 120°C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h auf 95°C erhitzt, dann zu einer Mischung aus 240 mL Wasser und 120 mL Toluol gegeben und 1 h bei RT nachgerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit jeweils 50 mL Toluol und Wasser nach gewaschen und über Nacht bei 40°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 20.8 g (69% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 362/364/366 (2 Br)

R_f = 0.19 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

1b 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 11.98 g (32.82 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,4-dibrom-phenyl)-acrylsäure in 90 mL N-Methyl-2-pyrrolidinon wurden 125 mL eisgekühlte 4 M HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die auf 40°C gekühlte Reaktionslösung wurde auf 450 mL Wasser gegossen, die entstandene Suspension mit 300 mL Toluol versetzt und über Nacht nachgerührt. Die organische Phase wurde solange mit Wasser extrahiert bis sich zwischen den Phasen ein Niederschlag bildete. Dieser wurde abgesaugt, die Phasen getrennt, die Toluolphase zur Hälfte eingeengt, diese erneut mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Dieser wurde dann mit dem ersten Niederschlag vereinigt und bei 50°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 5.73 g (54% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 319/321/323 (2 Br)

R_f = 0.17 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

1c (R)-3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 5.1 g (15.8 mmol) 3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 2.2 mL (15.8 mmol) Triethylamin in 20 mL THF wurden innerhalb von 30 min eine Lösung von 6.1 g (19.0 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 40 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur gehalten. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit 30 mL 1 M NaOH (exotherm) und 30 mL TBME versetzt, 15 min nachgerührt, die organische Phase abgetrennt, diese dann mit 25 mL Wasser und 15 mL 1 M NaOH extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 2 M HCl sauer gestellt, dreimal mit jeweils 40 mL TBME extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3) gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (63% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 321/323/325 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC): 7.0 min (Methode A)

1d (R)-3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3.2 g (9.9 mmol) (R)-3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 40 mL trockenem EtOH wurden tropfenweise 0.8 mL (10.9 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 30 mL DCM versetzt und vom unlöslichen Niederschlag filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man das Produkt als zähes Öl, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 3.1 g (88% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 351/353/355 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC): 8.1 min (Methode A)

1e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on und 2.6 mL (14.9 mmol) Ethyldiisopropylamin in 75 mL DCM wurden 6.0 g (12.1 mmol) Phosgen (20 Gewichtsprozent in Toluol)

zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt, i.vac. auf ca. 50 mL eingeengt, über Kieselgel filtriert, dieses mit 200 mL DCM/EtOAc (1:1) gewaschen und die vereinigten organischen Filtrate erneut i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrührt, abgesaugt und i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 2.4 g (77% der Theorie)

R_f = 0.43 (Kieselgel, DCM/EtOAc 1:1)

1f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-ethoxycarbonyl-ethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.90 g (8.24 mmol) (R)-3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureethylester in 50 mL trockenem THF wurden 362 mg (55% in Mineralöl, 9.06 mmol) NaH portionenweise zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt, wobei sich eine dunkelbraune Suspension bildete. Anschliessend wurden portionenweise unter Kühlung 2.15 g (6.99 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 bei RT gerührt. Man versetzte mit 50 mL halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung, extrahierte zweimal mit jeweils 50 mL EtOAc, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung und filtrierte die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/Cyc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.64 g (84% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 622/624/626 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 10.0 min (Methode A)

1g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dibrom-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 3.64 g (5.83 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-ethoxycarbonyl-ethylester in 70 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 210 mg (9.0 mmol) $LiOH*H_2O$ in 40 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL Wasser auf, versetzte unter Rühren mit 1 M HCl bis zur sauren Reaktion, filtrierte den Niederschlag ab und

182

trocknete diesen im Vakuumtrockenschrank bei 50°C. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.36 g (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 594/596/598 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 8.5 min (Methode A)

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

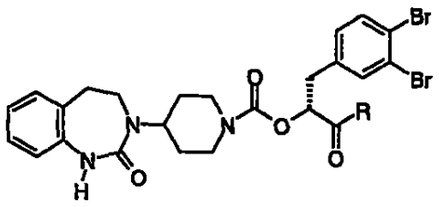
Eine Lösung von 80 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,4-dibrom-phenyl)-ethylester, 43.2 mg (0.13 mmol) TBTU und 37 µL (0.27 mmol) Triethylamin in 1.5 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 24.9 mg (0.134 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde anschliessend über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und ohne weitere Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 87.6 mg (87% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 759/761/763 (2 Br)

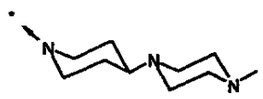
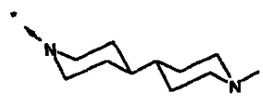
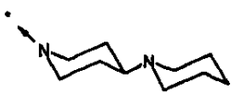
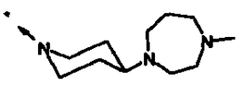
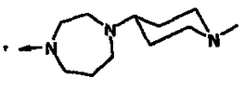
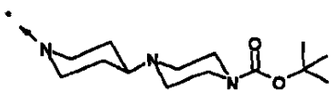
Retentionszeit (HPLC): 5.0 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-hydroxycarbonyl-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



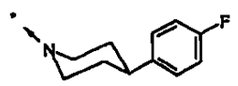
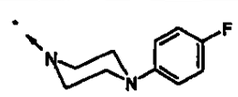
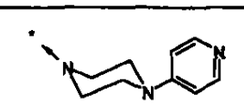
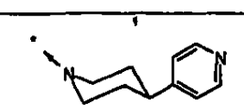
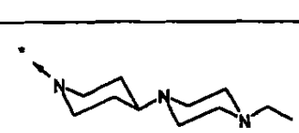
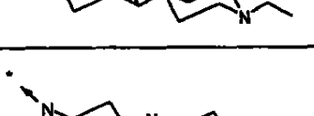
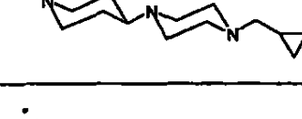
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)

183

2		69	759/761/763 $[M+H]^+$	5.6 min (A)
3		72	758/760/762 $[M+H]^+$	6.0 min (A)
4		59	744/746/748 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
5		71	704/706/708 $[M+H]^+$	5.8 min (A)
6		21	773/775/777 $[M+H]^+$	5.4 min (A)
7		70	773/775/777 $[M+H]^+$	5.1 min (A)
8		69	845/847/849 $[M+H]^+$	6.6 min (A)
9		59	845/847/849 $[M+H]^+$	6.7 min (A)

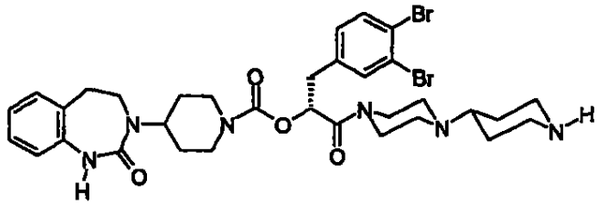
Analog können folgende Verbindungen aus 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-dibrom-phenyl)-1-hydroxycarbonyl-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt werden:

Beispiel	R
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

Beispiel 19

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



Eine Lösung von 125 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 20 mL 2 M HCl wurde 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert, wobei das Produkt als Bis-Hydrochlorid Salz anfiel.

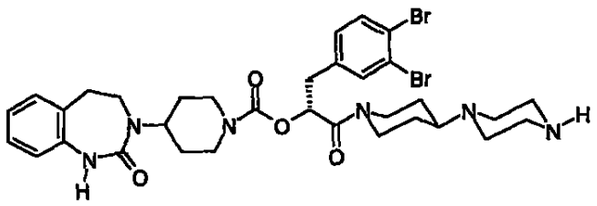
Ausbeute: 110 mg (91% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

Beispiel 20

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



Eine Lösung von 79 mg (0.09 mmol) 4-(1-{(R)-3-(3,4-Dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 15 mL 2 M HCl wurde 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert, wobei das Produkt als Bis-Hydrochlorid Salz anfiel.

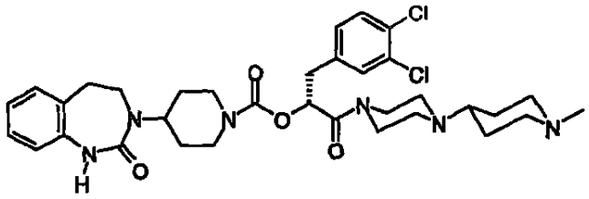
Ausbeute: 76 mg (100% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 5.7 min (Methode A)

Beispiel 21

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



21a 2-Acetylamino-3-(3,4-dichlor-phenyl)-acrylsäure

Eine Mischung aus 20.0 g (112 mmol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd, 19.7 g (168 mmol) N-Acetylglycin und 13.8 g (168 mmol) NaOAc in 80 mL Acetanhydrid wurden 5 h auf 120°C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch mittels Eisbad abgekühlt und dann langsam mit 60 mL Wasser versetzt (leicht exotherme Reaktion). Das Reaktionsgemisch wurde weitere 1.5 h auf 80°C erhitzt, etwas abgekühlt, dann zu einer Mischung aus 400 mL Wasser und 200

mL Toluol gegeben und über Nacht bei RT nachgerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Toluol und Wasser nachgewaschen, anschließend mit Diethylether versetzt und abgesaugt.

Ausbeute: 21.0 g (68% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 274/276/278 (2 Cl)

R_f = 0.16 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

21b 3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Suspension von 21.0 g (76.6 mmol) 2-Acetylamino-3-(3,4-dichlor-phenyl)-acrylsäure in 100 mL N-Methyl-2-pyrrolidinon wurden 140 mL 4 M HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend für 4 h bei einer Ölbadtemperatur von 125°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde auf ein gekühltes Gemisch aus 350 mL Wasser und 120 mL Toluol gegossen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase nochmals mit Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser extrahiert, über Na_2SO_4 filtriert und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in 1 M NaOH aufgenommen und zweimal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl sauer gestellt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 filtriert und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether versetzt, abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 8.20 g (46% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 231/233/235 (2 Cl)

R_f = 0.11 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

21c (R)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 8.0 g (34.3 mmol) 3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 5.2 mL (38.0 mmol) Triethylamin in 40 mL THF wurden innerhalb von 30 min eine Lösung von 12.2 g (38.0 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 20 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur gehalten. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionslösung 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 5-10°C vorsichtig mit 50 mL 1 M NaOH (exotherm) und 30 mL TBME versetzt und 15 min nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 25 mL Wasser und 15

mL 1 M NaOH extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 2 M HCl sauer gestellt und dreimal mit jeweils 40 mL TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in 80 mL kochendem Wasser gelöst und über Celite abgesaugt. Das Filtrat wurde mit NaCl gesättigt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 filtriert und erneut i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reingung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	3.9 g (48% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 233/235/327 (2 Cl)
Retentionszeit (HPLC):	6.8 min (Methode A)
R_f =	0.87 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

21d (R)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureethylester

Zu einer Lösung von 3.5 g (14.9 mmol) (R)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 50 mL EtOH wurden 50 mL ethanolische HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit DCM versetzt, mit 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das Produkt als Öl, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute:	2.6 g (66% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 263/265/267 (2 Cl)
R_f =	0.91 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

21e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-ethoxycarbonyl-ethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.6 g (9.9 mmol) (R)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureethylester in 50 mL THF wurden 450 mg (55% in Mineralöl, 10.3 mmol) NaH portionenweise zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschliessend wurden portionenweise unter Kühlung 3.7 g (11.9 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DCM

188

versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese mit 10% Zitronensäure-Lösung und 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das Produkt, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

Ausbeute: 5.2 g (98% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 534/536/538 (2 Cl)
R_f = 0.77 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

21f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-1-carboxy-(R)-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 5.2 g (9.7 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-(R)-carbonsäure-2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-ethoxy-carbonyl-ethylester in 30 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 348 mg (14.5 mmol) Lithiumhydroxid in 10 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein, nahm den Rückstand in 15% K_2CO_3-Lösung auf und wusch die wässrige Phase dreimal mit EtOAc. Die wässrige Phase versetzte man unter Rühren mit 5 M HCl bis zur sauren Reaktion und extrahierte erschöpfend mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen filtrierte man über Na_2SO_4 und entfernte das Lösungsmittel i. vac. Man nahm den Rückstand in Isopropanol auf und filtrierte den Niederschlag ab. Das Filtrat engte man i.vac. ein, reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH/NH_3 10:0:0 zu 75:25:5), vereinigte die entsprechende Fraktionen, entfernte das Lösungsmittel, versetzte den Rückstand mit Diethylether und saugte ab.

Ausbeute: 2.2 g (45% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 506/508/510 (2 Cl)
R_f = 0.51 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

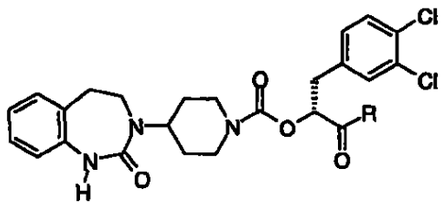
21g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

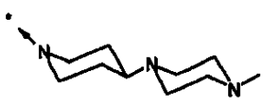
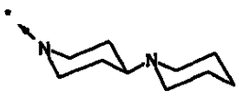
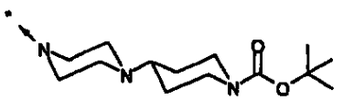
Eine Lösung von 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-1-carboxy-(R)-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethylester, 58 mg (0.18 mmol) TBTU und 25 µL (0.18 mmol) Triethylamin in 2 mL DMF wurde 10 min

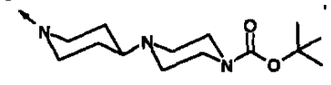
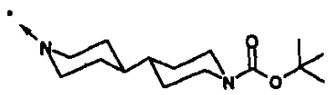
bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 33 mg (0.18 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und ohne weitere Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 35.0 mg (33% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 671/673/675 (2 Cl)
Retentionszeit (HPLC): 5.3 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg (Beispiele 22 bis 24) bzw. aus jeweils 160 mg (Beispiele 25 bis 27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-1-carboxy-(R)-2-(3,4- dichlor-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

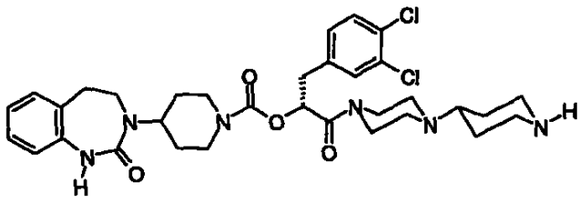


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
22		33	671/673/675 $[M+H]^+$	5.8 min (A)
23		29	656/658/660 $[M+H]^+$	6.5 min (A)
24		38	670/672/674 $[M+H]^+$	6.2 min (A)
25		13	757/759/761 $[M+H]^+$	7.0 min (A)

26		15	757/759/761 $[M+H]^+$	6.9 min (A)
27		13	n.e.	5.0 min (A)

Beispiel 28

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



Eine Lösung von 30 mg (0.04 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 25) in 5 mL 4 M HCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert, wobei das Produkt als HCl-Salz anfiel.

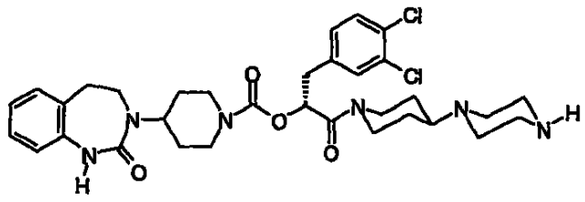
Ausbeute: 18 mg (66% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 657/659/661 (2 Cl)

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

Beispiel 29

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



Eine Lösung von 35 mg (0.05 mmol) 4-(1-{(R)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 26) in 5 mL 4 M HCl wurde

191

über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert, wobei das Produkt als HCl-Salz anfiel.

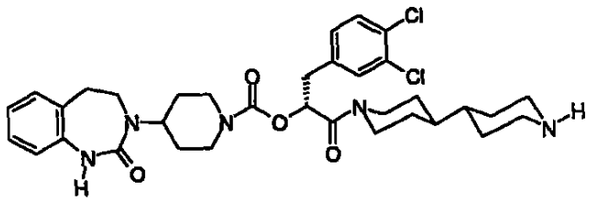
Ausbeute: 24 mg (75% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 657/659/661 (2 Cl)

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

Beispiel 30

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4´-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,4-dichlor-benzyl)-2-oxo-ethylester



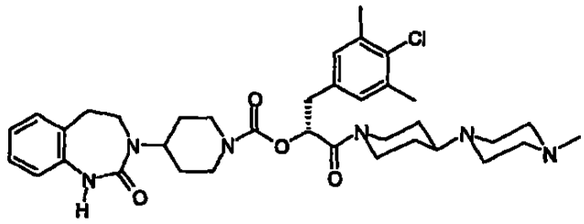
Eine Lösung von 30 mg (0.04 mmol) 1'-{(R)-3-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4,4'-bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 27) in 5 mL 4 M HCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert, wobei das Produkt als HCl-Salz anfiel.

Ausbeute: 16 mg (58% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 656/658/660 (2 Cl)

Beispiel 31

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



31a 5-Brom-2-chlor-1,3-dimethylbenzol

40.0 g (200 mmol) 4-Brom-2,6-dimethylamin in 100 mL halbkonz. HCl wurden bei

192

0°C mit 15.2 g (220 mmol) $NaNO_2$ in 90 mL Wasser versetzt, 20 min nachgerührt, mit einer Lösung aus 21.7 g (220 mmol) CuCl in 90 mL halbkonz. HCl versetzt und 2 h bei 70°C und 15 h bei RT gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch auf 200 mL Wasser gegossen und mit TBME extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, solange mit 2 M NaOH extrahiert, bis die organische Phase farblos blieb und die vereinigten organischen Phasen dann über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/DCM 1:1) gereinigt.

Ausbeute:	30.7 g (70% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 218/220/222 (Br, Cl)
R_f =	0.84 (Kieselgel, Cyc/DCM 1:1)

31b 2-Acetylamino-3-(4-chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 30.0 g (136.7 mmol) 5-Brom-2-chlor-1,3-dimethylbenzol, 24.0 g (164.0 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 420 mL Triethylamin und 200 mL Acetonitril mit 3.4 g (10.9 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 2.4 g (10.9 mmol) $Pd(OAc)_2$ versetzt und 18 h bei 80°C gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat i. vac. eingeengt, mit 800 mL DCM und 800 mL Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit EtOAc verrührt, abgesaugt und i. vac getrocknet.

Ausbeute:	29.4 g (76% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 282/284 (Cl)
Retentionszeit (HPLC-MS):	7.8 min (Methode A)

31c 3-(4-Chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

29.4 g (105 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-chlor-3,5-dimethylphenyl)-acrylsäuremethylester in 330 mL N-Methyl-2-pyrrolidinon wurden mit 500 mL gekühlter 4 M HCl versetzt, 6 h unter Rückfluß und 16 h bei RT gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch auf 1650 mL Wasser gegossen, 1 h nachgerührt, abgesaugt und die Kristalle bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das Produkt wurde aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute:	12.3 g (52% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 225/227 (Cl)
Retentionszeit (HPLC-MS): 7.9 min (Methode A)

31d (R)-3-(4-Chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

12.3 g (54.4 mmol) 3-(4-Chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure in 130 mL THF und 7.6 mL (54.4 mmol) Triethylamin wurden bei -35°C mit einer Lösung aus 21.0 g (65.3 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 65 mL THF innerhalb von 30 min versetzt und 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch bei 0°C mit 50 mL 1 M NaOH alkalisch gestellt (exotherm), 3 h nachgerührt, mit 30 mL TBME versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 50 mL Wasser und 30 mL 1 M NaOH gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 2 M HCl sauer gestellt und mit TBME extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.5 g (100% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 227/229 (Cl)
Retentionszeit (HPLC-MS): 7.1 min (Methode A)

31e (R)-3-(4-Chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 12.45 g (54.4 mmol) (R)-3-(4-Chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 300 mL MeOH wurden tropfenweise 4.4 mL (59.9 mmol) $SOCl_2$ zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 10.1 g (76% der Theorie)
ESI-MS: $(M+NH_4)^+$ = 260/262 (Cl)
Retentionszeit (HPLC-MS): 8.1 min (Methode A)

31f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmospäre wurden 1.0 g (8.2 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 30 mL Pyridin mit 1.7 g (8.2 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester versetzt, 40 min bei RT gerührt, dann wurden 2.0 g (8.2 mmol) (R)-3-(4-Chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-2-

hydroxy-propionsäuremethylester zugegeben, nochmals 20 min bei RT gerührt und anschließend mit 2.0 g (8.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in EtOAc auf, wusch mit 10% $KHSO_4$- und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel,Cyc/EtOAc 1:1 bis 1:2) gereinigt.

Ausbeute:	2.16 g (51% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 514/516 (Cl)
Retentionszeit (HPLC-MS):	10.1 min (Methode A)

31g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 2.15 g (4.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 60 mL THF wurde eine Lösung von 150 mg (0.60 mmol) LiOH in 30 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein, nahm den Rückstand in 100 mL Wasser auf, säuerte mit 1 M HCl an, filtrierte den Niederschlag und trocknete diesen im Vakuumtrockenschrank bei 40°C.

Ausbeute:	2.05 g (98% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 500/502 (Cl)
Retentionszeit (HPLC-MS):	8.8 min (Methode A)

31h 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 80 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU und 28 µL (0.20 mmol) Triethylamin in 1.5 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 30 mg (0.16 mmol) 1-Methyl-4-(piperidin-4-yl)-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und ohne weitere

195

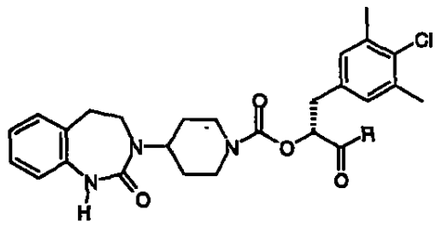
Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

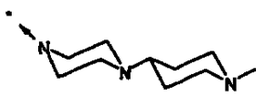
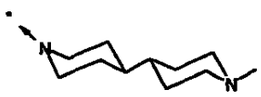
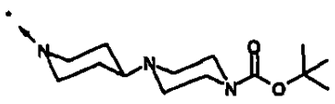
Ausbeute: 18 mg (17 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 665/667 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.6 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg (Beispiele 32 bis 34) bzw. aus jeweils 140 mg (Beispiele 35 und 36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

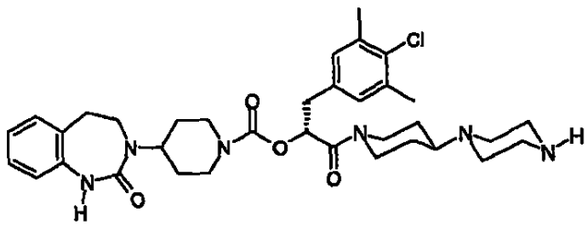


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
32		40	665/667(Cl) $[M+H]^+$	5.3 min (A)
33		42	664/666(Cl) $[M+H]^+$	6.8 min (A)
34		44	610/612(Cl) $[M+H]^+$	6.5 min (A)
35		30	751/753(Cl) [M+H]+	7.5 min (A)
36		28	751/753(Cl) [M+H]+	7.7 min (A)

Beispiel 37

196

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

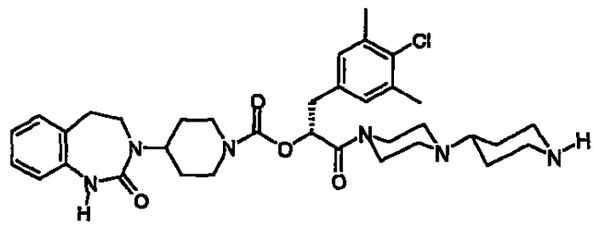


Eine Lösung von 64.0 mg (0.09 mmol) 4-(1-{(R)-3-(4-Chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 35) in 5 mL 2 M HCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert, wobei das Produkt als Bis-Hydrochlorid Salz anfiel.

Ausbeute:	61.2 mg (99% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 651/653 (Cl)
Retentionszeit (HPLC-MS):	5.9 min (Methode A)

Beispiel 38

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



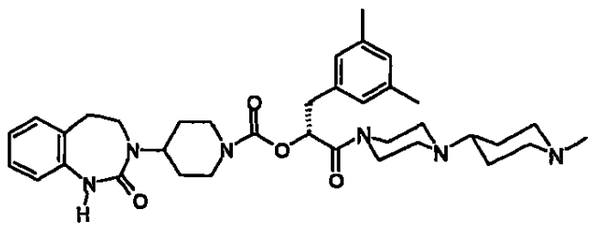
Eine Lösung von 59 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-chlor-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 36) in 5 mL 2 M HCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert, wobei das Produkt als Bis-Hydrochlorid Salz anfiel.

Ausbeute:	55.7 mg (57% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 651/653 (Cl)

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.5 min (Methode A)

Beispiel 39

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



39a 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester

500 mg (1.0 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-1-carboxy-(R)-2-(4-chlor-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester (Beispiel 31g) in 20 mL MeOH wurden mit 100 mg 10% Pd/C und 2 mL Triethylamin versetzt und 10 Tage bei RT und 3 bar hydriert. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i.vac. eingeengt, der Rückstand in 25 mL Wasser aufgenommen, mit 1 M HCl sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 418 mg (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 466$

Retentionszeit (HPLC-MS): 8.3 min (Methode A)

39b 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 50 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester, 35 mg (0.11 mmol) TBTU und 19 µL (0.13 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 20 mg (0.11 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und ohne weitere Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen

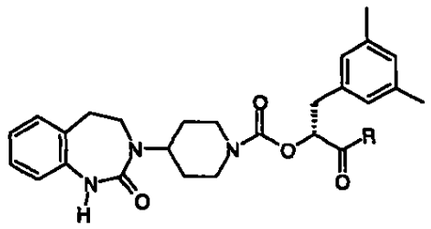
wurden vereinigt und lyophilisiert.

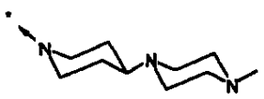
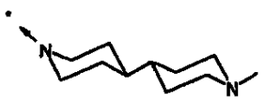
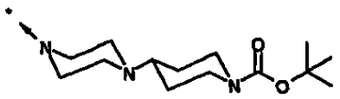
Ausbeute: 33 mg (49 % der Theorie)

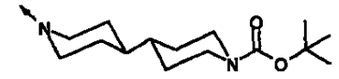
ESI-MS: $(M+H)^+ = 631$

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.3 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 50 mg (Beispiele 40 und 41) bzw. aus jeweils 80 mg (Beispiele 42 und 43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

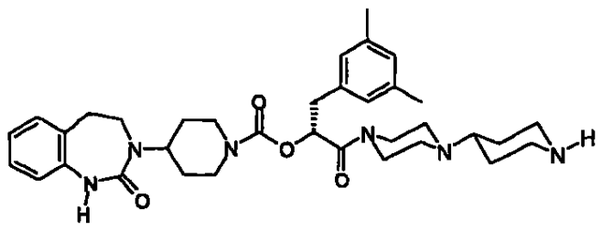


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode) oder R_f (Kieselgel, Laufmittel)
40		76	631 $[M+H]^+$	5.8 min (A)
41		55	630 $[M+H]^+$	6.5 min (A)
42		37	717 $[M+H]^+$	4.7 min (A)

43		73	716 $[M+H]^+$	0.59 (EtOAc)

Beispiel 44

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



Eine Lösung von 45 mg (0.06 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 42) in 10 mL 2 M HCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert. Das Rohprodukt wurde in 1 mL DMF aufgenommen, mit 0.6 mL gesättigter K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt und via HPLC chromatographisch gereinigt.

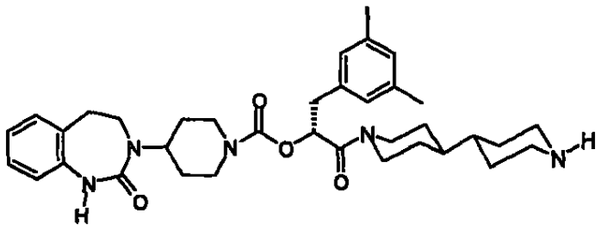
Ausbeute: 26.8 mg (69% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 617$

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.4 min (Methode A)

Beispiel 45

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4,4']bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester



Eine Lösung von 101 mg (0.14 mmol) 1'-{(R)-3-(3,5-Dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4,4'-bi-piperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 43) in 10 mL 2 M HCl wurde über

Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde lyophilisiert. Das Rohprodukt wurde in 1 mL DMF aufgenommen, mit 0.6 mL gesättigter K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt und via HPLC chromatographisch gereinigt.

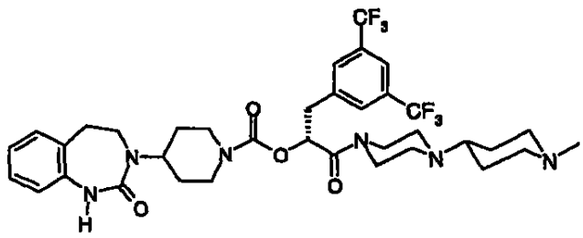
Ausbeute: 18.7 mg (22% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 616$

Retentionszeit (HPLC-MS): 6.5 min (Methode A)

Beispiel 46

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



46a 2-Acetylamino-3-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)acrylsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 50.0 g (171 mmol) 3,5-Bis-(trifluormethyl)-brombenzol, 25.0 g (171 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 475 mL Triethylamin und 250 mL Acetonitril mit 3.9 g (12.4 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 2.8 g (12.5 mmol) $Pd(OAc)_2$ versetzt und 18 h bei 80°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i. vac. auf ca. 200 mL eingeengt, mit 400 mL EtOAc und 400 mL Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrührt, abgesaugt und i. vac getrocknet.

Ausbeute: 19.5 g (32 % der Theorie)

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

R_f = 0.76 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

46b 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

19.5 g (54.9 mmol) 2-Acetylamino-3-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäuremethyl-

ester in 100 mL 1,4-Dioxan wurden auf 100°C Badtemperatur erwärmt, mit 100 mL 4 M HCl versetzt und 8 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und diese im Trockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 16.1 g (98 % der Theorie)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 299
R_f = 0.18 (Kieselgel, EtOAc)

46c (R)-3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy -propionsäure

16.1 g (53.6 mmol) 3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure in 9.5 (70.0 mmol) Triethylamin und 100 mL THF wurden bei -35°C mit einer Lösung aus 26.0 (81.1 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 40 mL THF innerhalb von 30 min versetzt, 1 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei RT nachgerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch bei 0°C mit 160 mL 1 M NaOH alkalisch gestellt, 15 min nachgerührt, mit 100 mL TBME versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 50 mL Wasser und 50 mL 1 M NaOH gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 4 M HCl sauer gestellt, erschöpfend mit TBME extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, über Aktivkohle abgesaugt und i.vac. eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.5 g (77% der Theorie)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 301
R_f = 0.45 (Kieselgel, EtOAc)

46d (R)-3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

12.5 g (41.4 mmol) (R)-3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 150 mL methanolischer HCl (1.25 M) wurden 4 h bei RT gerührt und anschliessend i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, über Aktivkohle abgesaugt und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit PE verrührt, abgesaugt und i. vac. eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 11.4 g (87% der Theorie)

202

ESI-MS: $(M+H)^+ = 316$

R_f = 0.80 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

46e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 6.0 g (8.2 mmol) (R)-3-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 5.13 g (20.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt erhalten werden. Die Reinigung erfolgte chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 1:1 zu 1:9).

Ausbeute: 5.1 g (46 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 588$

R_f = 0.63 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

46f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 5.0 g (8.5 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethylester in 50 mL THF wurde eine Lösung von 307 mg (12.8 mmol) LiOH in 5 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, säuerte mit 1 M HCl an, filtrierte den Niederschlag ab und trocknete diesen im Vakuumtrockenschrank bei 40°C.

Ausbeute: 4.5 g (92% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 574$

R_f = 0.32 (Kieselgel,DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

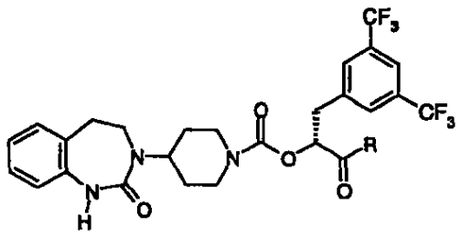
46g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

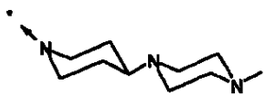
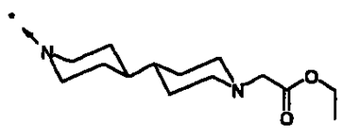
Eine Lösung von 80 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU und 22 µL (0.16 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 29 mg (0.16 mmol) 1-(1-Methyl-

piperidin-4-yl)-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und ohne weitere Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

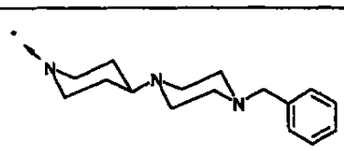
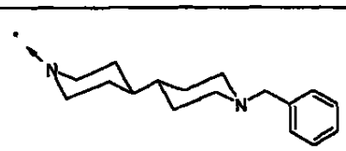
Ausbeute: 56 mg (54% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 739$
Retentionszeit (HPLC-MS): 5.8 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg (Beispiele 47 bis 49) bzw. aus jeweils 100 mg (Beispiele 50 bis 53) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethyl-ester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



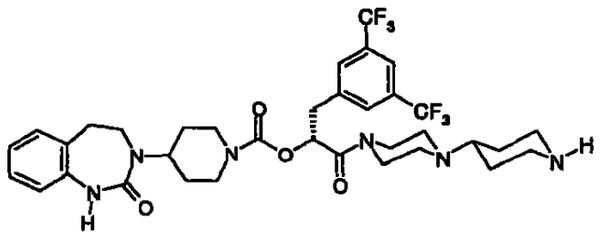
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
47		49	739 $[M+H]^+$	6.5 min (A)
48		47	738 $[M+H]^+$	7.1 min (A)
49		57	724 $[M+H]^+$	7.1 min (A)
50		39	810 [M+H]+	7.3 min (A)

204

51		53	815 [M+H]+	6.4 min (A)
52		46	815 [M+H]+	6.1 min (A)
53		65	814 [M+H]+	7.9 min (A)

Beispiel 54

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



Eine Lösung von 77 mg (0.09 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 51) in 10 mL MeOH wurde mit 50 mg 10% Pd/C versetzt und 3 h bei RT und 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Acetonitril und Wasser versetzt und lyophilisiert.

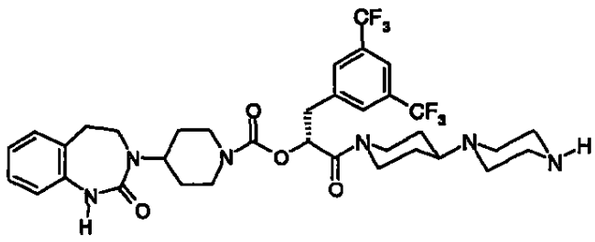
Ausbeute: 46 mg (70% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 725$

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.7 min (Methode A)

Beispiel 55

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

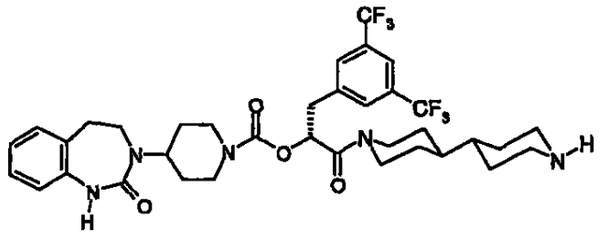


Eine Lösung von 64 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 52) in 10 mL MeOH wurde mit 50 mg 10% Pd/C versetzt und 3 h bei RT und 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Acetonitril und Wasser versetzt und lyophilisiert.

Ausbeute:	43 mg (76% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 725$
Retentionszeit (HPLC-MS):	5.7 min (Methode A)

Beispiel 56

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-ethylester



Eine Lösung von 92 mg (0.11 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-benzyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 53) in 10 mL MeOH wurde mit 50 mg 10% Pd/C versetzt und 3 h bei RT und 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Acetonitril und Wasser versetzt und lyophilisiert.

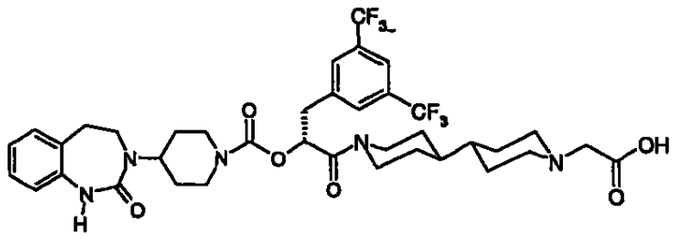
Ausbeute:	55 mg (67 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 724$

206

Retentionszeit (HPLC-MS): 5.6 min (Methode A)

Beispiel 57

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl-ester

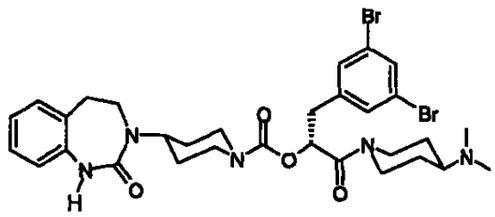


Zu einer Lösung von 35 mg (0.04 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 50) in 5 mL THF wurde eine Lösung von 1.5 mg (0.06 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Man engte i. vac. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, säuerte mit 1 N HCl an, filtrierte den Niederschlag ab und trocknete diesen im Vakuumtrockenschrank.

Ausbeute:	15 mg (44 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 782$
R_f =	0.41 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 58

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



58a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,5-dibrom-phenyl)-acrylsäure

Analog Beispiel 1a konnte aus 35.0 g (133 mmol) 3,5-Dibrom-benzaldehyd und 23.3 g (199 mmol) N-Acetyl-glycin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	29.2 g (61% der Theorie)
Schmelzpunkt:	248-249°C
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 362/364/366 (2 Br)
R_f =	0.1 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

58b 3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Analog Beispiel 1b konnte aus 29.0 g (80.0 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3,5-dibrom-phenyl)-acrylsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	14.0 g (54% der Theorie)
ESI-MS	$(M-H)^-$ = 318/320/322 (2 Br)
R_f =	0.4 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

58c (R)-3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Analog Beispiel 1c konnte aus 12.0 g (37.3 mmol) 3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 15.1 g (47.1 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	4.1 g (34% der Theorie)
ESI-MS	$(M-H)^-$ = 321/323/325 (2 Br)

58d (R)-3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Analog Beispiel 46d konnte aus 4.0 g (12.4 mmol) (R)-3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure das Produkt erhalten werden, wobei zur Veresterung methanolische HCl (6 M) verwendet wurde.

Ausbeute:	4.0 g (96% der Theorie)
R_f =	0.9 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

58e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-dibrom-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 3.40 g (10.06 mmol) (R)-3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-

208

hydroxy-propionsäuremethylester und 2.46 g (10.03 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	2.0 g (33% der Theorie)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 608/610/612 (2 Br)
R_f =	0.2 (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 3:7)
Retentionszeit (HPLC):	22.6 min (Methode F)

58f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 2.0 g (3.3 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-dibrom-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 12.5 mL THF wurde eine Lösung von 118 mg (4.9 mmol) LiOH in 5 mL Wasser gegeben und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand mit Wasser und TBME versetzt, die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH 2-3 eingestellt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. bis zur Trockene eingeengt.

Ausbeute:	1.9 g (97% der Theorie)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 594/596/598 (2 Br)
R_f =	0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)
Retentionszeit (HPLC):	19.1 min (Methode F)

58g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 150 mg (0.25 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-phenyl)-ethylester, 90 mg (0.28 mmol) TBTU, 95 µL (0.55 mmol) Ethyldiisopropylamin und 38 mg (0.28 mmol) HOBt in 6 mL DMF wurde 90 min bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 42 mg (0.33 mmol) 4-Dimethylamino-piperidin und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, die organische Phase eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

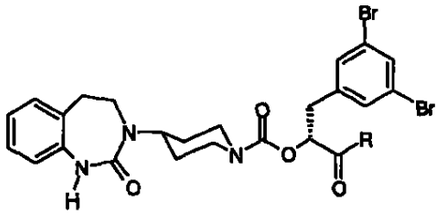
Ausbeute:	140 mg (79 % der Theorie)

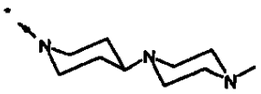
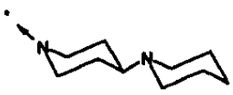
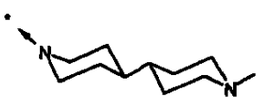
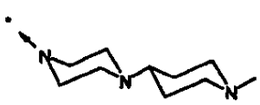
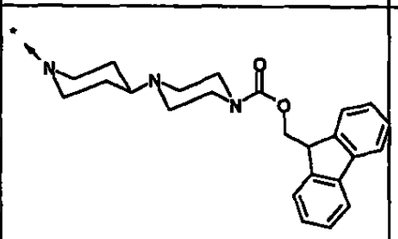
ESI-MS $(M+H)^+$ = 704/706/708 (2 Br)

R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Retentionszeit (HPLC): 12.0 min (Methode F)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 150 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



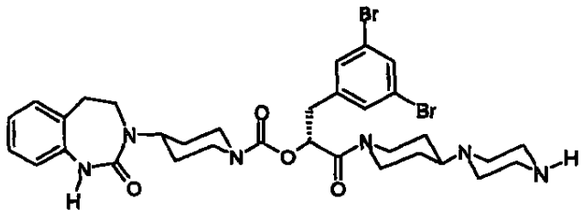
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
59		73	759/761/763 $[M+H]^+$	10.4 min (F)
60		32	744/746/748 $[M+H]^+$	12.8 min (F)
61		78	758/760/762 $[M+H]^+$	12.9 min (F)
62		67	759/761/763 $[M+H]^+$	9.3 min (F)
63		91	745/747/749 $[M+H\text{-}Fmoc]^+$	17.6 min (F)

210

64		84	845/847/849 $[M+H]^+$	14.9 min (F)
65		94	844/846/848 $[M+H]^+$	27.2 min (F)

Beispiel 66

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



Eine Lösung von 300 mg (0.23 mmol) 4-(1-{(R)-3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-9*H*-fluoren-9-ylmethylester (Beispiel 63) in 4 mL Piperidin wurde 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockene eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

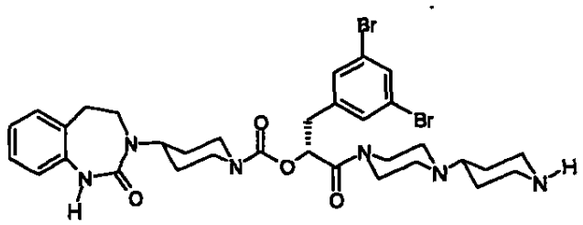
Ausbeute: 134 mg (79 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 9.7 min (Methode F)

Beispiel 67

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

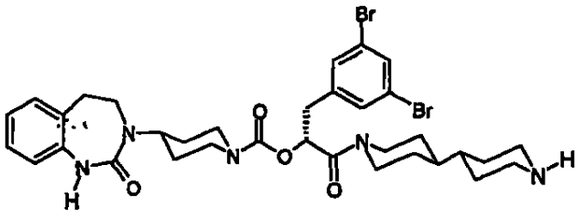


Zu einer Lösung von 180 mg (0.21 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 64) in 2 mL Wasser wurden 1.8 mL HCl (3.2 M) gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 25 mL EtOAc und 20 mL 17% Na_2CO_3-Lösung, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Phase erneut mit 25 mL EtOAc, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether suspendiert, die organische Phase abdekantiert und der Rückstand getrocknet.

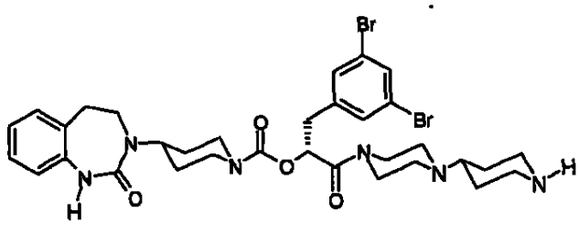
Ausbeute:	130 mg (82% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC):	9.3 min (Methode F)

Beispiel 68

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-ethylester



Eine Lösung von 160 mg (0.19 mmol) 1'-[(R)-3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl]-4,4'-bi-piperidinyl-1-carbon-säure-*tert*-butylester (Beispiel 65) in 2 mL Ameisensäure wurde 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen, die organische Phase mit 10% Na_2CO_3-Lösung gewaschen, filtriert und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in 10% NaOH suspendiert, 1 h bei RT gerührt, der Niederschlag filtriert, mit wenig Wasser und Diethylether

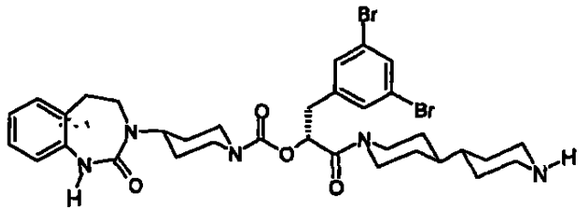


Zu einer Lösung von 180 mg (0.21 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 64) in 2 mL Wasser wurden 1.8 mL HCl (3.2 M) gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 25 mL EtOAc und 20 mL 17% Na_2CO_3-Lösung, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Phase erneut mit 25 mL EtOAc, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether suspendiert, die organische Phase abdekantiert und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute:	130 mg (82% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC):	9.3 min (Methode F)

Beispiel 68

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3,5-dibrom-benzyl)-2-oxo-2-ethylester



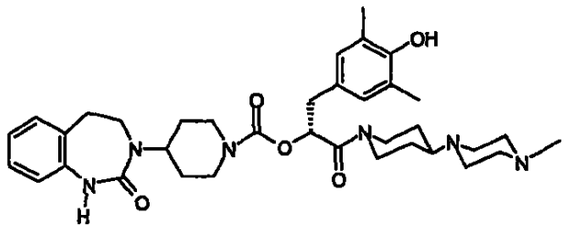
Eine Lösung von 160 mg (0.19 mmol) 1'-[(R)-3-(3,5-Dibrom-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl]-4,4'-bi-piperidinyl-1-carbon-säure-*tert*-butylester (Beispiel 65) in 2 mL Ameisensäure wurde 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde l.vac. eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen, die organische Phase mit 10% Na_2CO_3-Lösung gewaschen, filtriert und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in 10% NaOH suspendiert, 1 h bei RT gerührt, der Niederschlag filtriert, mit wenig Wasser und Diethylether

gewaschen und i.vac. getrocknet.

Ausbeute:	86 mg (61 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 744/746/748 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC):	12.6 min (Methode F)

Beispiel 69

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



69a 2-Benzyloxy-5-brom-1,3-dimethylbenzol

Zu einer Lösung von 50.0 g (249 mmol) 2,6-Dimethyl-4-bromphenol in 500 mL DMF wurden 39.9 g (286 mmol) K_2CO_3 gegeben und 20 min nachgerührt. Dann wurden 34.0 mL (286 mmol) Benzylchlorid langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde auf 500 mL Wasser gegossen und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Na_2SO_4 getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute:	quantitativ
GC-MS:	(M^+) = 290/292 (Br)
R_f =	0.87 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

69b 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 40.0 g (137 mmol) 2-Benzyloxy-5-brom-1,3-dimethylbenzol und 24.1 g (165 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 420 mL Triethylamin und 200 mL Acetonitril mit 3.5 g (11.2 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 2.5 g (11.1 mmol) $Pd(OAc)_2$ versetzt und 18 h bei 80°C gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat i. vac. eingeengt und mit 800 mL DCM und 800 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde

abgetrennt, über Na_2SO_4 abgesaugt, das Lösungsmittel i.vac. entfernt, der Rückstand mit EtOAc verrührt, abgesaugt und i. vac getrocknet.

Ausbeute:	31.1 g (64% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 354$
Retentionszeit (HPLC-MS):	8.6 min (Methode A)

69c 3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

31.1 g (88.1 mmol) 2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-acrylsäure-methylester in 150 mL 1,4-Dioxan wurden mit 125 mL 4 M HCl versetzt, 7 h unter Rückfluß und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 45°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute:	14.3 g (54 % der Theorie)
EI-MS:	$(M)^+ = 298$
Retentionszeit (HPLC-MS):	9.0 min (Methode A)

69d (R)-3-(4-Benzoyl-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 14.3 g (47.8 mmol) 3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 8.3 mL (59.8 mmol) Triethylamin in 170 mL THF bei -35°C mit einer Lösung von 22.1 (69.0 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 70 mL THF innerhalb von 30 min versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit 70 mL 1 M NaOH alkalisch gestellt, mit 100 mL TBME versetzt, 15 min nachgerührt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 50 mL Wasser und dreimal mit je 50 mL 1 M NaOH gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl sauer gestellt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	14.0 g (98% der Theorie)
ESI-MS:	$(M-H)^- = 299$
Retentionszeit (HPLC-MS):	7.9 min (Methode A)

69e (R)-3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 14.0 g (23.3 mmol) (R)-3-(4-Benzoyl-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 150 mL MeOH wurden tropfenweise 2.0 mL (27.4 mmol) $SOCl_2$ zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde i. vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute:	5.7 g (78% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+NH_4)^+ = 332$
Retentionszeit (HPLC-MS):	9.1 min (Methode A)

69f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 1.17 g (9.58 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 50 mL Pyridin 1.93 g (9.58 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester gegeben, 1.5 h bei RT gerührt, mit 3.0 g (9.58 mmol) (R)-3-(4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester versetzt und 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 2.35 g (9.58 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on zugegeben und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit 10% $KHSO_4$ und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient Cyc/EtOAc 1:1 zu 1:2) gereinigt.

Ausbeute:	3.21 g (57% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 586$
Retentionszeit (HPLC-MS):	10.4 min (Methode A)

69g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Eine Lösung von 3.21 g (5.48 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethylester in 80 mL THF wurde mit einer Lösung von 200 mg (8.35 mmol) LiOH in 40 mL Wasser versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, der Rückstand in 100 mL Wasser aufgenommen, mit 2 M

HCl sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet.

Ausbeute:	quantitativ
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 572$
Retentionszeit (HPLC-MS):	9.2 min (Methode A)

69h 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

3.72 g (6.51 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 50 mL DCM wurden mit 300 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 3 bar Wasserstoff bis zum Reaktionsstillstand geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben und abgesaugt.

Ausbeute:	2.41 g (77% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 482$
Retentionszeit (HPLC-MS):	7.0 min (Methode A)

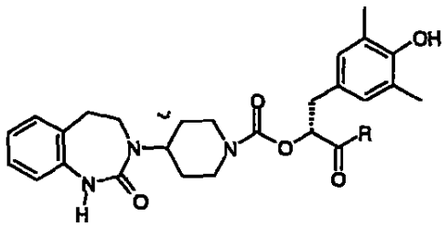
69i 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

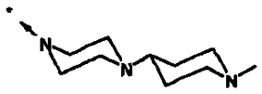
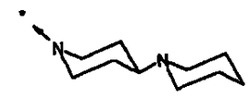
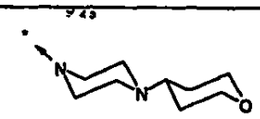
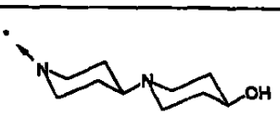
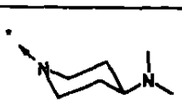
Eine Lösung von 70 mg (0.15 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester, 51 mg (0.16 mmol) TBTU und 26 µL (0.18 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 27 mg (0.15 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einen Spritzenfilter filtriert und ohne weitere Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

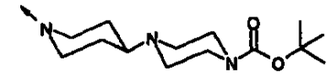
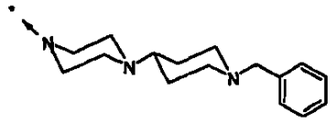
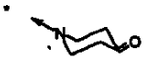
Ausbeute:	39 mg (42 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 647$
Retentionszeit (HPLC-MS):	5.3 min (Methode A)

217

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 70 mg (Beispiele 70 bis 76), aus jeweils 100 mg (Beispiele 77 und 78) bzw. aus 400 mg (Beispiel 79) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

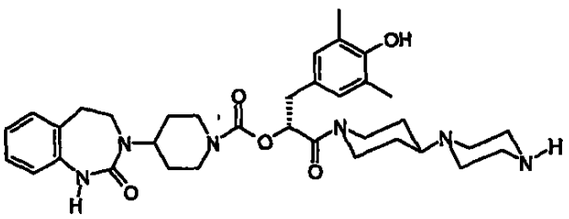


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
70		47	647 $[M+H]^+$	4.9 min (A)
71		41	646 $[M+H]^+$	5.8 min (A)
72		32	632 $[M+H]^+$	5.8 min (A)
73		38	634 $[M+H]^+$	5.6 min (A)
74		39	634 $[M+H]^+$	5.7 min (A)
75		37	648 $[M+H]^+$	5.5 min (A)
76		38	592 $[M+H]^+$	5.6 min (A)

77		21	733 $[M+H]^+$	6.4 min (A)
78		36	723 $[M+H]^+$	5.3 min (A)
79		71	563 $[M+H]^+$	6.9 min (A)

Beispiel 80

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

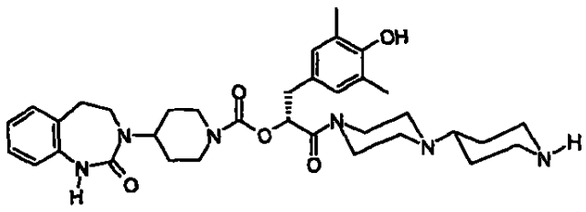


Eine Lösung von 32 mg (0.04 mmol) 4-(1-{(R)-3-(4-Hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 77) in 5 mL 2 M HCl wurde 20 h bei RT gerührt und und anschliessend lyophilisiert, wobei das Produkt als Bis-Hydrochlorid anfiel.

Ausbeute:	quantitativ
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 633$
Retentionszeit (HPLC-MS):	5.0 min (Methode A)

Beispiel 81

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

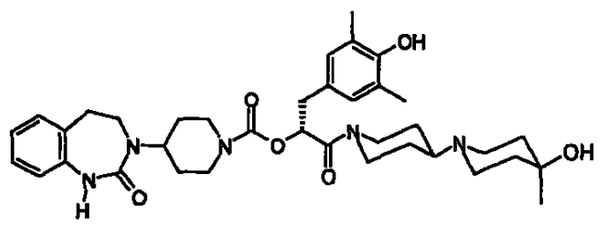


Eine Lösung von 54 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 78) in 5 mL MeOH wurden mit 20 mg 10% Pd/C versetzt und bei RT und 3 bar Wasserstoff bis zum Reaktionsstillstand geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute:	35.0 mg (74% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 633$
Retentionszeit (HPLC-MS):	4.9 min (Methode A)

Beispiel 82

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(4-hydroxy-4-methyl-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester



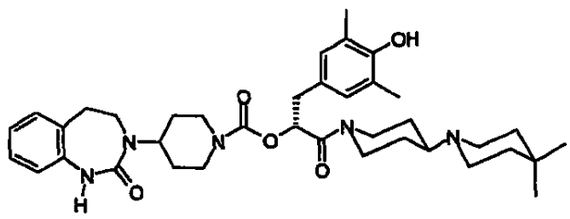
Eine Lösung von 50 mg (0.09 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester (Beispiel 79) in 1.5 mL DCM wurde mit 21 mg (0.18 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol und 10.3 µl (0.19 mmol) AcOH versetzt, auf 0°C abgekühlt und 2 h gerührt. Dann wurden 28 mg (0.19 mmol) Natrium-triacetoxyborhydrid zugegeben und über Nacht bei 0°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 2 mL DMF versetzt und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

220

Ausbeute:	25 mg (42% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 662$
Retentionszeit (HPLC-MS):	2.90 min (Methode E)

Beispiel 83

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4,4-dimethyl-[1,4'] bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester.

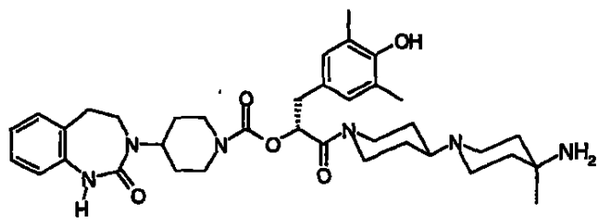


Analog Beispiel 82 konnte aus 50.0 mg (0.09 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester (Beispiel 79) und 31.0 mg (0.18 mmol) 4,4-Dimethylpiperidin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	18.3 mg (31% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 660$
Retentionszeit (HPLC-MS):	3.2 min (Methode E)

Beispiel 84

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester



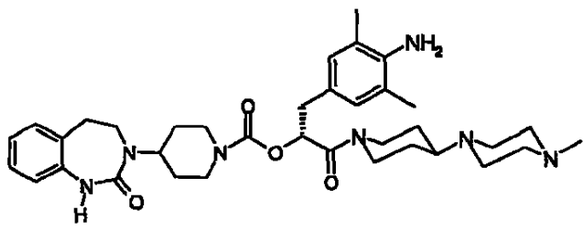
Eine Lösung von 150 mg (0.27 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester (Beispiel 79) in 4 mL DCM wurde mit 120 mg (0.53 mmol)

(4-Methyl-piperidin-4-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester und 31 µL (0.56 mmol) AcOH versetzt, auf 0°C abgekühlt und 2 h gerührt. Dann wurden 85 mg (0.56 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und über Nacht bei 0°C gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit 0.5 mL TFA versetzt und erneut über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösemittel wurde der Rückstand in 2 mL DMF gelöst und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei das Produkt als TFA-Salz anfiel.

Ausbeute:	94 mg (46 % der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 661$
Retentionszeit (HPLC-MS):	2.50 min (Methode E)

Beispiel 85

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



85a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-dimethyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Mischung aus 7.2 g (32.1 mmol) $Pd(OAc)_2$ und 10.1 g (32.1 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan in 1.2 L Triethylamin und 600 mL Acetonitril zuerst eine Lösung von 90.0 g (441 mmol) 4-Brom-2,6-dimethyl-phenylamin in 200 mL Acetonitril gegeben und anschliessend eine Lösung von 65.0 g (445 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 200 mL Acetonitril zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 18 h bei 80°C gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch erneut mit 4.0 g (17.8 mmol) $Pd(OAc)_2$ und 5.0 g (16.4 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan versetzt und weitere 5 h bei 80°C gehalten. Man engt i.vac auf ca. 200 mL ein, versetzte den Rückstand mit 400 mL EtOAc, filtrierte den Rückstand (A) und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trockenmittels durch Filtration über Aktivkohle wurde das Filtrat auf ca. 100 mL eingedampft, die ausgefallene Substanz abgesaugt, mit 30 mL EtOAc

nach gewaschen und getrocknet.

Obiger Rückstand A wurde mit 1 L DCM, mit Na_2SO_4 und Aktivkohle versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, der Rückstand mit 350 mL Diethylether versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, dieser mit 100 mL Diethylether gewaschen und getrocknet. Beide Produktfraktionen wurden vereinigt.

Ausbeute:	74.8 g (65% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 263$
R_f =	0.51 (Kieselgel, EtOAc)

85b 3-(4-Amino-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Eine Suspension von 74.0 g (282 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3,5-dimethyl-phenyl)-acrylsäuremethylester in 500 mL 1,4-Dioxan wurde auf 100°C erhitzt und mit 460 mL 4 M HCl versetzt, wobei sich eine Lösung bildete. Man erhitzte weitere 8 h bei 100°C und engte die abgekühlte Lösung i.vac. auf ca. 200 mL ein, wobei das Produkt kristallisierte. Man filtrierte, wusch den Rückstand mit 50 mL Wasser und trocknete das Produkt bei 50°C.

Ausbeute:	43.6 g (63% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 208$
R_f =	0.68 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

85c (R)-3-(4-Amino-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 20.0 g (82.1 mmol) 3-(4-Amino-3,5-dimethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 25.7 mL (189 mmol) Triethylamin in 400 mL THF auf -35°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von 40.0 g (125 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 100 mL THF so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur zwischen -35°C und -25°C blieb. Man hielt das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur, entfernte das Kältebad und ließ das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT rühren. THF wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit methanolischer HCl (1.25 M) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 2 M HCl auf und extrahierte erschöpfend mit EtOAc. Die wässrige Phase wurde mit halbkonz. NaOH alkalisch gestellt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, über Aktivkohle abgesaugt und eingeengt. Das Produkt konnte

als braunes Öl erhalten werden

Ausbeute: 8.3 g (45% der Theorie)

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

R_f = 0.46 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

85d 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 4.0 g (17.9 mmol) (R)-3-(4-Amino-3,5-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 4.8 g (19.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das gewünschte Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 3.2 g (36% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 495$

R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

85e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 6.7 g (13.6 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3,5-dimethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 50 mL THF wurde eine Lösung von 500 mg (20.9 mmol) LiOH in 10 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 300 mg (12.5 mmol) LiOH zugegeben und die Reaktionslösung 3 h bei 40°C gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 15% K_2CO_3-Lösung auf und extrahierte erschöpfend mit DCM. Die wässrige Phase wurde mit 4 M HCl sauer gestellt, erschöpfend mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.2 g (65% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 481$

R_f = 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

85f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

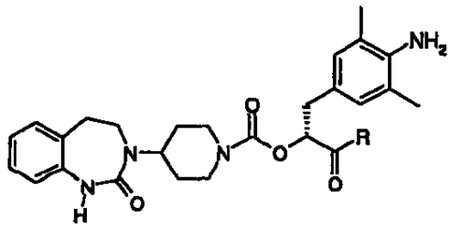
Analog Beispiel 1h wurde aus 80 mg (0.17 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 35 mg (0.19 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten.

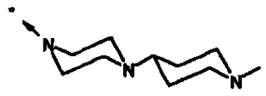
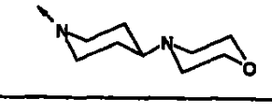
Ausbeute: 50 mg (47% der Theorie)

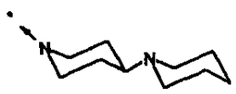
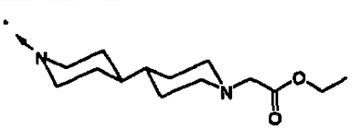
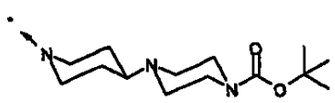
ESI-MS: $(M+H)^+ = 646$

Retentionszeit (HPLC): 4.9 min (Methode B)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg (Beispiele 86 bis 89) bzw. aus jeweils 100 mg (Beispiele 90 bis 92) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3,5-dimethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

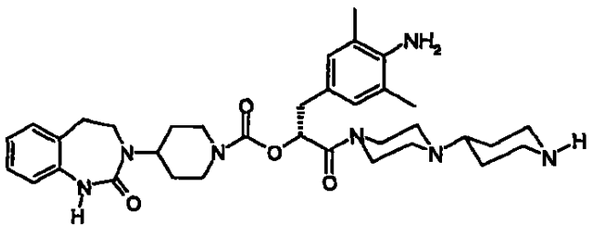


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
86		55	646 $[M+H]^+$	3.6 min (B)
87		48	645 $[M+H]^+$	4.5 min (B)
88		49	633 $[M+H]^+$	4.3 min (B)

89		42	631 $[M+H]^+$	4.6 min (B)
90		39	717 $[M+H]^+$	4.7 min (B)
91		53	732 $[M+H]^+$	5.2 min (B)
92		44	732 $[M+H]^+$	5.0 min (B)

Beispiel 93

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



Eine Lösung von 80 mg (0.11 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 91) in 2 mL 4 M HCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit festem K_2CO_3 alkalisch gestellt, erschöpfend mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen i.vac. eingeengt. Weitere Reinigung erfolgte via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

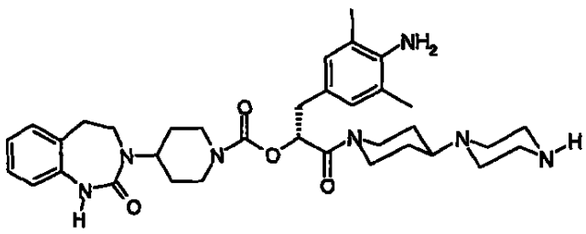
Ausbeute: 4 mg (6% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 632$

Retentionszeit (HPLC): 3.6 min (Methode A)

Beispiel 94

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



Analog Beispiel 93 wurde aus 65.0 mg (0.089 mmol) 4-(1-{(R)-3-(4-Amino-3,5-dimethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 92) das Produkt erhalten.

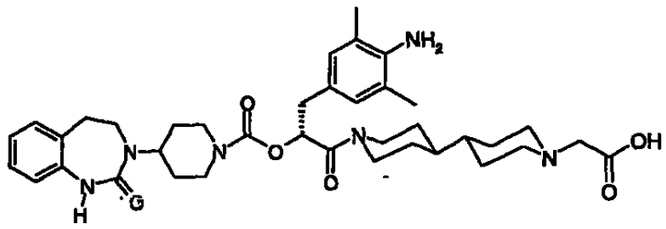
Ausbeute: 7 mg (12% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 632$

Retentionszeit (HPLC): 3.9 min (Methode A)

Beispiel 95

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl-ester



Zu einer Lösung von 55 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3,5-dimethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 90) in 5 mL THF wurde eine Lösung von 3.1 mg (0.13 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 1 mL DMF auf und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 22 mg (42% der Theorie)

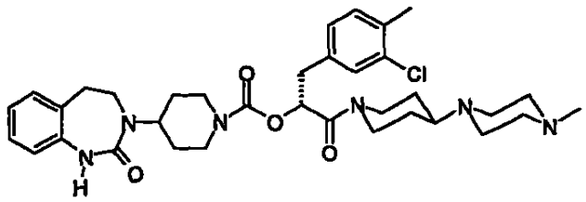
227

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

Retentionszeit (HPLC): 4.8 min (Methode A)

Beispiel 96

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



96a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Mischung aus 5.2 mL (39.0 mmol) 4-Brom-2-chlor-1-methyl-benzol und 10.0 g (69.9 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in jeweils 100 mL Acetonitril und Triethylamin 0.65 g (2.9 mmol) $Pd(OAc)_2$ und 0.9 g (2.9 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DCM und Wasser versetzt, filtriert, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 1:1 zu EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 7.67 g (73% der Theorie)

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

Schmelzpunkt: 144-145°C

R_f = 0.65 (Polygram, EtOAc)

96b 3-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 7.67 g (28.7 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester in 150 mL EtOH wurden 100 mL 4 M HCl zugegeben und die Reaktionslösung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das EtOH wurde i.vac. entfernt, der Rückstand im Eisbad gekühlt, wobei der ölige Rückstand erstarrte. Der Feststoff wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, mit PE verrührt, erneut abgesaugt, mit wenig PE nachgewaschen und getrocknet.

Die vereinigten Filtrate wurden eingeengt, in 50 mL MeOH gelöst, mit 50 mL 4 M

NaOH versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. MeOH wurde i.vac. abgezogen, der wässrige Rückstand mit konz. HCl angesäuert und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand aus DCM umkristallisiert und mit der ersten Produktfraktion vereinigt.

Ausbeute: 2.02 g (33% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 211/213 (Cl)

96c (R)-3-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 2.6 g (12.23 mmol) 3-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 2.1 mL (15.1 mmol) Triethylamin in 40 mL THF auf -35°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von 5.87 g (18.30 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 20 mL THF so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur zwischen -35°C und -25°C blieb. Man entfernte das Kältebad und ließ das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT rühren. Unter Eiskühlung wurden 30 mL 1 M NaOH und 60 mL Diethylether zugetropft und 15 min nachgerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase zweimal mit je 20 mL 1 M NaOH und einmal mit 20 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter Eiskühlung mit halbkonz. HCl sauer gestellt, zweimal mit je 60 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.8 g (85% der Theorie)

96d (R)-3-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Zu einer Lösung von 2.8 g (10.4 mmol) (R)-3-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 100 mL MeOH wurden unter Eiskühlung 2.0 mL (27.4 mmol) $SOCl_2$ langsam zugetropft und die Reaktionslösung 1 h bei 0°C und 1 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH

50:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.12 g (89% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 229/231 (Cl)

R_f = 0.34 (Polygram, DCM)

96e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 2.1 g (9.18 mmol) (R)-3-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 2.45 g (9.99 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das gewünschte Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 3.4 g (74% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 500/502 (Cl)

R_f = 0.52 (Polygram, EtOAc)

96f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 3.38 g (6.76 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 30 mL THF wurde eine Lösung von 0.34 g (14.2 mmol) LiOH in 20 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 7 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verdünnte mit 80 mL Wasser, extrahierte die wässrige Phase zweimal mit je 50 mL Diethylether, säuerte die wässrige Phase mit 4 M HCl an und rührte 30 min nach. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.2 g (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 486/488 (Cl)

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

Eine Lösung von 100 mg (0.21 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-ethylester, 70.0 mg (0.22 mmol) TBTU und 35 µL (0.27 mmol) Triethylamin in 10 mL THF wurde

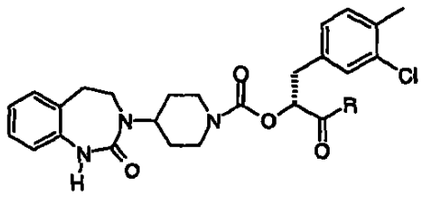
1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 40 mg (0.22 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin und das Reaktionsgemisch wurde anschliessend über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 20 mL halbgesattigter $NaHCO_3$-Lösung verrührt, zweimal mit je 20 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, Aktivitätsstufe II-III DCM/MeOH 40:1) gereinigt.

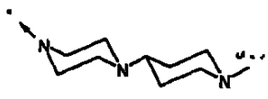
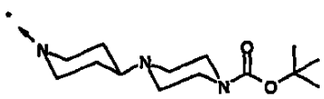
Ausbeute: 123 mg (83% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 651/653 (Cl)

R_f = 0.52 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

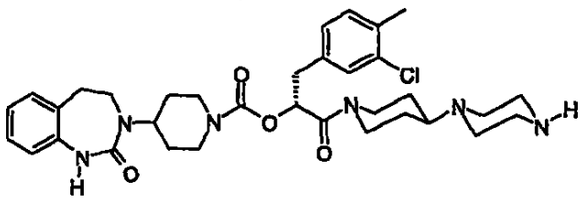


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Polygram-Alox, Laufmittel)
97		74	651/653 $[M+H]^+$	0.48 DCM/MeOH 25:1
98		83	650/652 $[M+H]^+$	0.55 (DCM/MeOH 25:1)
99		74	737/739 $[M+H]^+$	n.e

100		65	737/739 $[M+H]^+$	0.33 (DCM/MeOH 50:1)

Beispiel 101

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



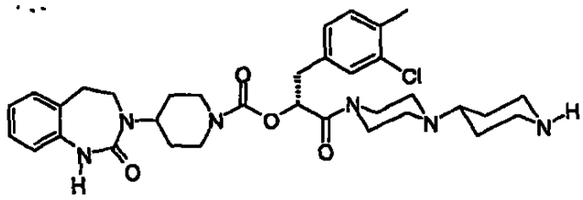
Zu einer Lösung von 130 mg (0.14 mmol) 4-(1-{(R)-3-(3-Chlor-4-methyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 99) in 1 mL MeOH wurden 10 mL 1 M HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt gefriergetrocknet. Das Produkt fiel als Bis-Hydrochlorid Salz an.

Ausbeute: 112 mg (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 637/639$ (Cl)

Beispiel 102

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



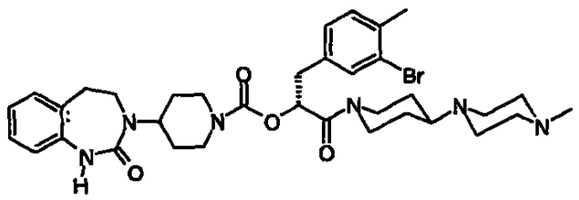
Analog Beispiel 101 konnte aus 110 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-chlor-4-methyl-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 100) das Produkt erhalten werden, welches als Bis-Hydrochlorid Salz anfiel.

Ausbeute: 99 mg (93% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 637/639 (Cl)

Beispiel 103

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



103a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3-brom-4-methyl-phenyl)-acrylsäure

Analog Beispiel 1a konnte aus 6.0 g (30.1 mmol) 3-Brom-4-methyl-benzaldehyd und 5.3 g (45.3 mmol) N-Acetylglycin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 4.7 g (52% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 298/300 (Br)

R_f = 0.12 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

103b 3-(3-Brom-4-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer auf 105°C erhitzten Lösung von 4.7 g (15.8 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3-brom-4-methyl-phenyl)-acrylsäure in 50 mL 1,4-Dioxan wurden 28 mL 4 M HCl gegeben und das Reaktionsgemisch weitere 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Man entfernte das 1,4-Dioxan i.vac., versetzte den gekühlten Rückstand mit Wasser, filtrierte den entstandenen Niederschlag ab und trocknete diesen im Umlufttrockenschrank.

Ausbeute: 2.9 g (72% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 255/257 (Br)

R_f = 0.18 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

103c (R)-3-(3-Brom-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 2.9 g (11.3 mmol) 3-(3-Brom-4-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 2.0 mL (15.1 mmol) Triethylamin in 40 mL THF auf -35°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von 5.44 g (17.0 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 20 mL THF so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur zwischen -35°C und -25°C blieb; man hielt das

Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur, entfernte dann das Kältebad und ließ über Nacht bei RT rühren. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere von 3.0 g (9.4 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran zugegeben und weitere 5 h gerührt. Unter Eiskühlung wurden 30 mL 1 M NaOH und 30 mL TBME zugetropft und 15 min nachgerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase mit 15 mL 1 M NaOH und mit 25 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter Eiskühlung mit 2 M HCl sauer gestellt, dreimal mit je 40 mL TBME extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute:	3.0 g (ca. 70% Produktanteil, 72% der Theorie)
ESI-MS:	$(M-H)^-$ = 257/259 (Br)
R_f =	0.12 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

103d (R)-3-(3-Brom-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Eine Lösung von 2.8 g (ca. 70%; 7.56 mmol) (R)-3-(3-Brom-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in methanolischer HCl (1.25 M) wurde 4 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 9:1 zu PE/EtOAc 1:9).

Ausbeute:	1.6 g (77% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 273/275 (Br)
R_f =	0.72 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

103e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-brom-4-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel 1f konnte aus 1.5 g (5.49 mmol) (R)-3-(3-Brom-4-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 1.7 g (5.52 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid das Rohprodukt erhalten werden. Dieses wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH/NH_3 100:0:0 zu DCM/MeOH/NH_3 0:95:5). Die Produktfraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute:	1.1 g (37% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 544/546 (Br)

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

103f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-brom-4-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 1.0 g (1.84 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-brom-4-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 20 mL THF wurde eine Lösung von 70 mg (2.92 mmol) LiOH in 5 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Die Reaktionslosung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DCM versetzt, die organische Phase mit 1 M $KHSO_4$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.95 g (98% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 530/532 (Br)

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

103g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

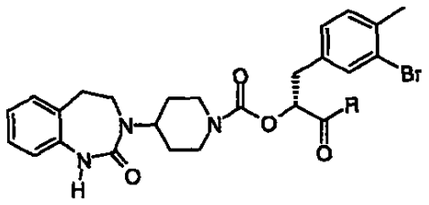
Analog Beispiel 1h konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-brom-4-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 38 mg (0.21 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten werden.

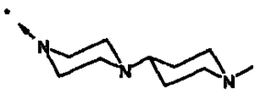
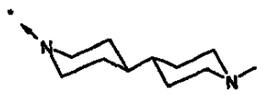
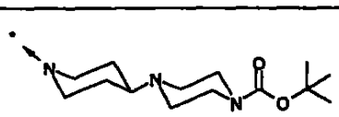
Ausbeute: 90 mg (69% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 695/697 (Br)

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

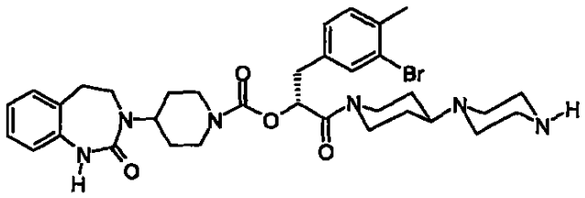
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3-brom-4-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel, Laufmittel) oder Retentionszeit HPLC (Methode)
104		65	695/697 $[M+H]^+$	0.58 (DCM/MeOH/ Cyc/NH_3 70:15:15:2)
105		61	694/696 $[M+H]^+$	0.57 (DCM/MeOH/ Cyc/NH_3 70:15:15:2)
105		54	781/783 $[M+H]^+$	7.1 min (A)
106		61	781/783 $[M+H]^+$	6.9 min (A)

Beispiel 107

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

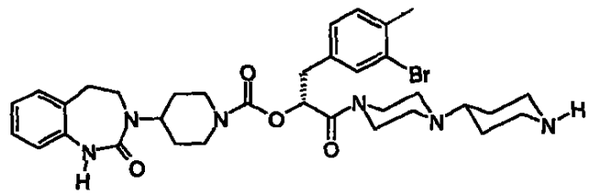


Analog Beispiel 93 konnte aus 90 mg (0.12 mmol) 4-(1-{(R)-3-(3-Brom-4-methyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl-oxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 106) das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	15 mg (19% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 681/683 (Br)
Retentionszeit (HPLC):	5.7 min (Methode A)

Beispiel 108

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

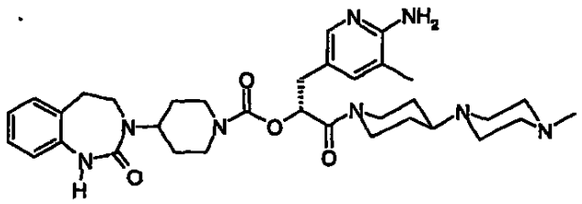


Analog Beispiel 93 konnte aus 80 mg (0.12 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-brom-4-methyl-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 105) das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	44 mg (63% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 681/683 (Br)
Retentionszeit (HPLC):	5.5 min (Methode A)

Beispiel 109

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



109a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-acrylsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Mischung aus 33.6 g (180 mmol) 5-Brom-3-methyl-pyridin-2-ylamin, 28.9 g (198 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester, 4.42 g (14.4 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 30.9 mL (180 mmol) Ethyldiisopropylamin in 500 mL Butyronitril 6.58 g (7.19 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 17 h auf 110°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt und der Rückstand mit ca. 500 mL Wasser verrührt. Der Niederschlag wurde filtriert, aus Acetonitril umkristallisiert und getrocknet.

Die wässrige Mutterlauge wurde eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingeengt, der Rückstand mit wenig Acetonitril verrieben, filtriert, getrocknet und mit obiger Produktfraktion vereinigt.

Ausbeute:	16.6 g (37% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 250$
R_f =	0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

109b 3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 15.57 g (62.46 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-acrylsäuremethylester in 250 mL 1,4-Dioxan wurden 230 mL 4 M HCl gegeben, das Reaktionsgemisch für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt und weitere 16 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verrieb den Rückstand mit EtOAc/DIPE (1:1), filtrierte und trocknete im Umlufttrockenschrank. Das Produkt fiel als Hydrochlorid-Salz an.

Ausbeute:	14.4 g (100% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 195$
Retentionszeit (HPLC):	2.7 min (Methode A)

109c (R)-3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Unter Argonatmosphäre wurde eine Mischung aus 13.8 g (59.9 mmol) 3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-propionsäure und 17.5 mL (125.7 mmol) Triethylamin in 140 mL THF auf -35°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von 40.3 g (126 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 210 mL THF so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur zwischen -35°C und -25°C blieb; man hielt das Reaktionsgemisch 3 h bei dieser Temperatur ehe man bei 0-5°C mit 150 mL 1 M NaOH versetzte und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT nachrührte. Man versetzte mit 200 mL TBME, trennte die organische Phase ab und säuerte diese mit 200 mL 2 M HCl an. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, eingeengt, der Rückstand in THF/MeOH (1:1) aufgenommen, filtriert und das Filtrat anschliessend eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (12.5 g) wurde in 300 mL MeOH gelöst, unter Eiskühlung tropfenweise mit 4.3 mL (59.3 mmol) $SOCl_2$ versetzt und weitere 2 h bei RT gerührt. Man engte i.vac ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1).

Ausbeute: 5.62 g (45% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 211$
Retentionszeit (HPLC): 2.4 min (Methode A)

109d 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 2.75 g (13.10 mmol) (R)-3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 3.21 g (13.10 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das gewünschte Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 1.38 g (22% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 482$
Retentionszeit (HPLC): 4.9 min (Methode C)

109e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 1.27 g (2.64 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 30 mL THF wurde eine Lösung von 100 mg (4.18 mmol) LiOH in 25 mL Wasser zugegeben und die Reaktionslösung für 1 h bei RT

gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, versetzte unter Rühren mit 2 M $KHSO_4$-Lösung, dekantierte die überstehende Lösung ab, trocknete den Rückstand, verrührte diesen mit THF und filtrierte das Produkt.

Ausbeute: 0.92 g (74% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 468$

Retentionszeit (HPLC): 4.8 min (Methode A)

109f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

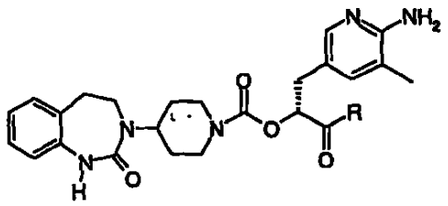
Analog Beispiel 1h konnte aus 50 mg (0.11 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-1-carboxy-ethylester und 20 mg (0.11 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten werden.

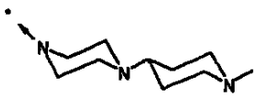
Ausbeute: 6 mg (9% der Theorie)

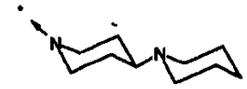
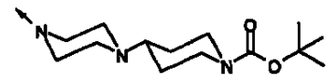
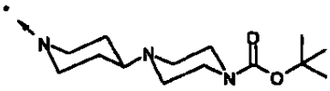
ESI-MS: $(M+H)^+ = 633$

Retentionszeit (HPLC): 4.4 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 50 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-1-carboxy-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:

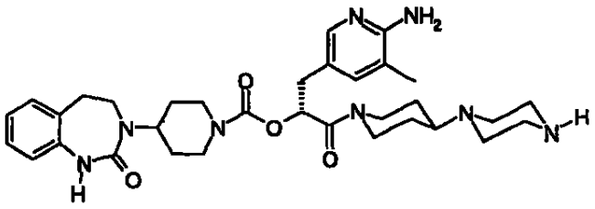


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
110		19	633 $[M+H]^+$	4.4 min (D)

111		29	632 $[M+H]^+$	5.6 min (D)
112		25	618 $[M+H]^+$	5.4 min (D)
113		54	719 $[M+H]^+$	6.8 min (A)
114		61	719 $[M+H]^+$	6.5 min (D)

Beispiel 115

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester



Eine Lösung von 75 mg (0.10 mmol) 4-(1-{(R)-3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 114) in 5 mL 2 M HCl wurde 20 h bei RT gerührt. Nach Lyophilisation des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand in 1 mL DMF gelöst, mit 0.6 mL gesättigter K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und erneut lyophilisiert.

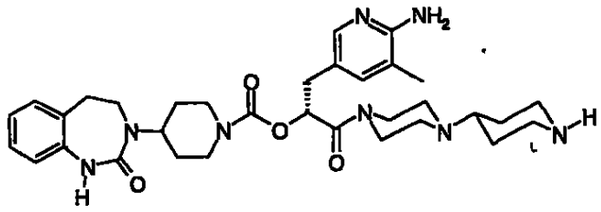
Ausbeute: 28 mg (44% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 619$

Retentionszeit (HPLC): 3.8 min (Methode A)

Beispiel 116

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester

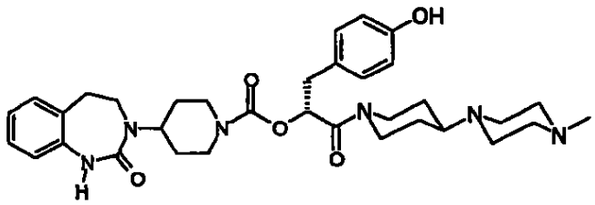


Analog Beispiel 115 konnte aus 66 mg (0.09 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 113) das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	29 mg (51% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 619$
Retentionszeit (HPLC):	3.5 min (Methode A)

Beispiel 117

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



117a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-phenyl)-acrylsäure

Analog Beispiel 1a konnte aus 30.0 g (141 mmol) 4-Benzyloxy-benzaldehyd und 24.8 g (212 mmol) N-Acetyl-glycin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	32.0 g (73% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 312$
R_f =	0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

117b 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Analog Beispiel 1b konnte aus 32.0 g (103 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-phenyl)-acrylsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	12.4 g (45% der Theorie)
ESI-MS:	$(M-H)^- = 269$
R_f =	0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)

117c (R)-3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Analog Beispiel 1c konnte aus 11.5 g (42.6 mmol) 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 16.7 g (52.1 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	7.43 g (64% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+Na)^+ = 294$
Retentionszeit (HPLC):	13.3 min (Methode F)

117d (R)-3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Analog Beispiel 46d konnte aus 7.3 g (26.8 mmol) (R)-3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	7.6 g (99% der Theorie)
Retentionszeit (HPLC):	16.7 min (Methode F)

117e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 7.6 g (26.5 mmol) (R)-3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 6.5 g (26.5 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	4.1 g (28% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 558$
R_f =	0.25 (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 3:7)
Retentionszeit (HPLC):	22.0 min (Methode F)

117f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethylester

Analog Beispiel 58f konnte aus 4.1 g (7.4 mmol) (4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-benzyloxy-phenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethylester und 264 mg (11.0 mmol) LiOH das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	2.7 g (68% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 544$
Retentionszeit (HPLC):	18.8 min (Methode F)

117g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 2.2 g (4.1 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethylester und 450 mg (4.4 mmol) Triethylamin in 90 mL MeOH wurden 220 mg 10% Pd/C gegeben und das Reaktionsgemisch bei 3 bar H_2 24 h hydriert. Der Katalysator wurde filtriert, zweimal mit MeOH gewaschen und das Filtrat i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in 20 mL Wasser aufgenommen und mit 10% HCl auf pH 2-3 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert, mit wenig Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute:	1.4 g (76% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 454$
R_f =	0.65 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)

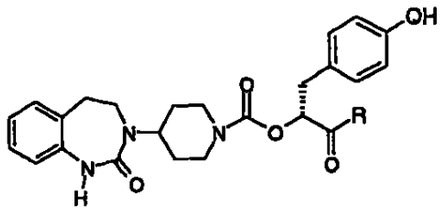
117h 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

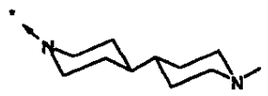
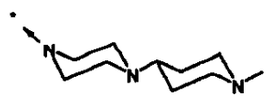
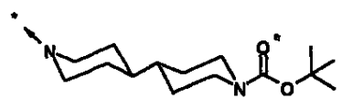
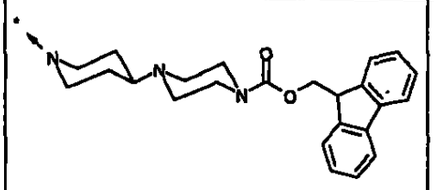
Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 140 mg (0.31 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylester, 150 mg (0.39 mmol) HATU und 80 µL (0.47 mmol) Ethyldiisopropylamin in 5 mL DMF 74 mg (0.40 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch 6 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 93:7:0.7) gereinigt.

Ausbeute:	100 mg (52% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 619$
R_f =	0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 140 mg (Beispiele 118 und 119), 150 mg (Beispiele 120 und 121), 200 mg (Beispiele 122 und 123) oder 230 mg (Beispiel 124) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge

an Amin hergestellt:

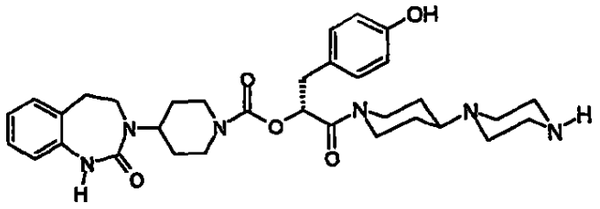


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel, Laufmittel)
118		27	604 $[M+H]^+$	0.70 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20:2)
119		47	618 $[M+H]^+$	0.65 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20:2)
120		64	619 $[M+H]^+$	0.35 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20:2)
121		54	564 $[M+H]^+$	0.40 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20:2)
122		45	704 $[M+H]^+$	0.65 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20:2)
123		43	827 $[M+H]^+$	0.40 (DCM/MeOH/ AcOH 90:10:1)

124		53	705 $[M+H]^+$	0.65 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20:2)

Beispiel 125

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



Eine Lösung von 250 mg (0.30 mmol) 4-(1-{(R)-3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-9*H*-fluoren-9-ylmethylester (Beispiel 123) in 4 mL Piperidin wurde bei RT 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

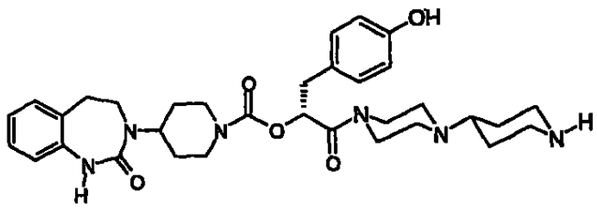
Ausbeute: 40 mg (22% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 605$

Retentionszeit (HPLC): 4.7 min (Methode F)

Beispiel 126

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



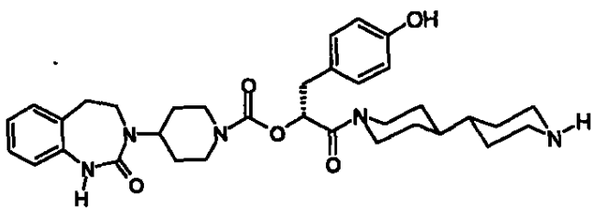
Zu einer Lösung von 210 mg (0.30 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 124) in 1.5 mL Ameisensäure wurde 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac.

eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute:	40 mg (22% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 605$
R_f =	0.45 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)
Retentionszeit (HPLC):	4.6 min (Methode F)

Beispiel 127

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-4,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethylester

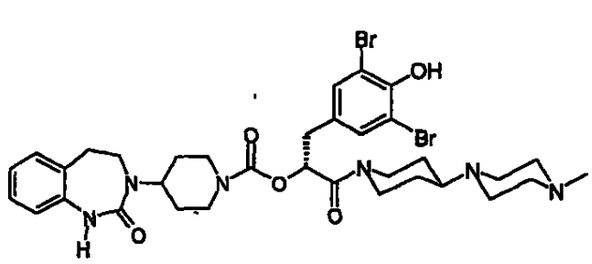


Analog Beispiel 126 konnte aus 130 mg (0.19 mmol) 1'-{(R)-3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4,4'-bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 122) das Produkt erhalten werden.

Ausbeute:	70 mg (63% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 604$
R_f =	0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)
Retentionszeit (HPLC):	6.9 min (Methode F)

Beispiel 128

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



128a (Z,E)-3-(4-Acetoxy-3,5-dibrom-phenyl)-2-acetylamino-acrylsäure

Analog Beispiel 1a konnte aus 30 g (107 mmol) 3,5-Dibrom-4-hydroxy-benzaldehyd und 18.8 g (161 mmol) N-Acetyl-glycin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 35.7 g (79% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 420/422/424 (2 Br)
R_f = 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

128b 3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Analog Beispiel 1b konnte aus 35.7 g (84.8 mmol) (Z,E)-3-(4-Acetoxy-3,5-dibrom-phenyl)-2-acetylamino-acrylsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 20.5 g (72% der Theorie)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 335/337/339 (2 Br)
R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)

128c (R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Analog Beispiel 1c konnte aus 14.5 g (42.9 mmol) 3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 30.9 g (96.33 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 12.7 g (87% der Theorie)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 337/339/341 (2 Br)
R_f = 0.4 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)
Retentionszeit (HPLC): 6.4 min (Methode F)

128d (R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Analog Beispiel 46d konnte aus 14.0 g (34.8 mmol) 3(R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 7.0 g (57% der Theorie)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 351/353/355 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC): 9.8 min (Methode F)

128e (R)-3-[3,5-Dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 6.78 g (19.2 mmol) (R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester in 100 mL

Acetonitril 11.1 g (76.6 mmol) 40% KF/Al_2O_3 gegeben und die resultierende Suspension für einige min bei RT gerührt. Anschliessend wurde eine Lösung von 4.07 mL (23.0 mmol) (2-Chlormethoxy-ethyl)-trimethyl-silan in 20 mL Acetonitril zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Man filtrierte über Celite, engte das Lösungsmittel i.vac. ein und reinigte Rückstand- chromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 7:3).

Ausbeute: 5.49 g (59% der Theorie)

R_f = 0.45 (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc 1:1)

128f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[3,5-dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxy-carbonyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 4.63 g (9.56 mmol) (R)-3-[3,5-Dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 2.35 g (9.56 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 4.35 g (69% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 754/756/758 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 29.2 min (Methode F)

128g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 4.30 g (5.69 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[3,5-dibrom-4-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-phenyl]-1-methoxy-carbonyl-ethylester in 40 mL THF und 40 mL MeOH 5.46 mL methanolische H_2SO_4 (0.5 M) gegeben und die Reaktionslösung 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac eingeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 624/626/628 (2 Br)

Retentionszeit (HPLC): 17.3 min (Methode F)

128h 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-

(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester

Zu einer Lösung von 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester (Rohprodukt aus Beispiel 128g) in 80 mL THF wurde eine Lösung von 0.51 g (21.3 mmol) LiOH gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man zog i.vac. das THF ab, wusch die wässrige Phase mit EtOAc, säuerte mit 10% HCl an und extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen wurden i.vac. eingeengt, in Diethylether suspendiert, filtriert, der Rückstand getrocknet und anschliessend chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1) gereinigt.

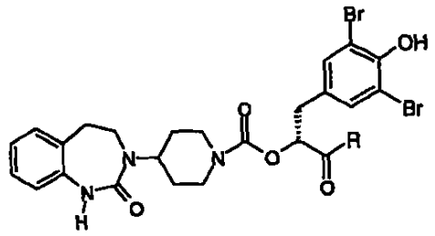
Ausbeute:	3.5 g (100% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 610/612/614 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC):	14.1 min (Methode F)

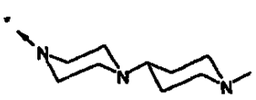
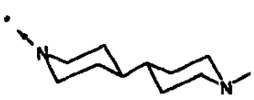
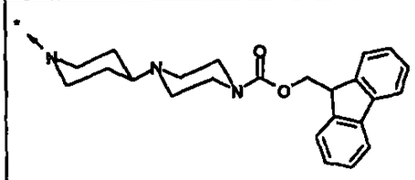
128i 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung von 151 mg (0.25 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester, 104 mg (0.27 mmol) HATU und 47 µL (0.27 mmol) Ethyldiisopropylamin in 5 mL DMF 55 mg (0.30 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2) gereinigt.

Ausbeute:	190 mg (99% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 775/777/779 (2 Br)
R_f =	0.3 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 80:20:2)
Retentionszeit (HPLC):	7.2 min (Methode F)

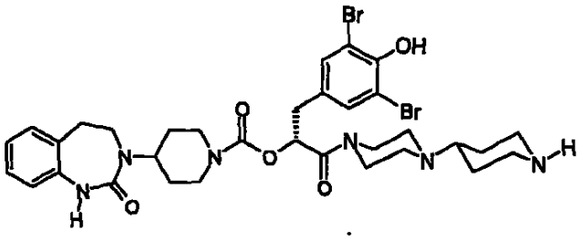
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 151 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
129		95	760/762/764 $[M+H]^+$	9.5 min (F)
130		89	775/777/779 $[M+H]^+$	6.7 min (F)
131		93	774/776/778 $[M+H]^+$	9.6 min (F)
132		82	720/722/724 $[M+H]^+$	8.7 min (F)
133		91	761/763/765 $[M+H\text{-}Fmoc]^+$	15.0 min (F)

Beispiel 134

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

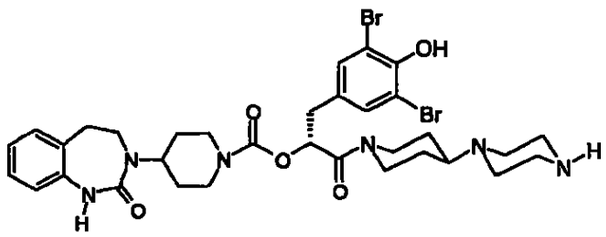


Analog Beispiel 128i wurden aus 200 mg (0.33 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester, 140 µL (0.82 mmol) Ethyldiisopropyamin und 135 mg (0.44 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (eingesetzt als Hydrochlorid Salz) das Rohprodukt erhalten. Dieses wurde in 2 mL Ameisensäure gelöst und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Eluation zuerst mit DCM/MeOH/NH_3 80:20:2 dann mit DCM/MeOH/NH_3 50:50:5) gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (8% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 761/763/765 (2 Br)
R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)
Retentionszeit (HPLC): 6.5 min (Methode F)

Beispiel 135

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



Eine Lösung von 200 mg (0.20 mmol) 4-(1-{(R)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-9*H*-fluoren-9-ylmethylester (Beispiel 133) in 4 mL Piperidin wurde 30 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2) gereinigt.

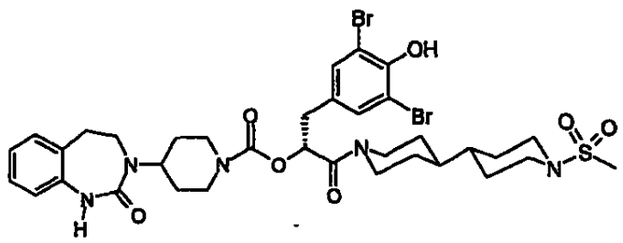
Ausbeute: 20 mg (8% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 761/763/765 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC): 6.8 min (Methode F)

Beispiel 136

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

252

(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-methansulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



Eine Lösung von 130 mg (0.21 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethyl-ester, 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 50 µL (0.27 mmol) Ethyldiisopropylamin in 10 mL THF wurde 50 min bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 60 mg (0.24 mmol) 1-Methansulfonyl-[4,4']bipiperidinyl und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 mL EtOAc verdünnt, zweimal mit je 30 mL 15% K_2CO_3-Lösung extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser verrieben und filtriert. Der Feststoff wurde mit 5 mL 1 M HCl versetzt und über Nacht gerührt. Weitere Reinigung des Rohproduktes erfolgte chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH_3 50:45:5). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, mit DIPE verrieben, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

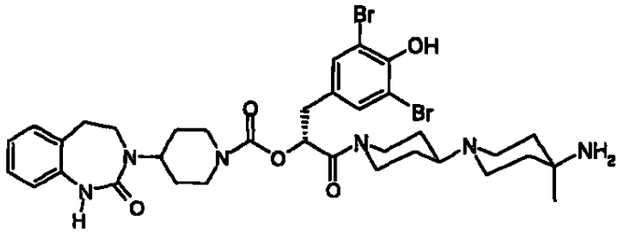
Ausbeute: 80 mg (45% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 838/840/842 (2 Br)

R_f = 0.42 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 137

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl-ester

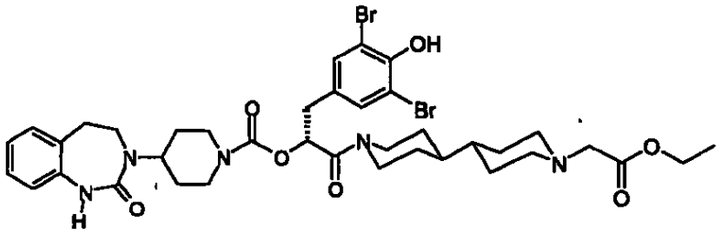


Analog Beispiel 1h konnte aus 80 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester und 36 mg (0.14 mmol) 4-Methyl-[1,4']bipiperidinyl-4-ylamin (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid Salz) das Produkt erhalten werden, welches als Formiat-Salz anfiel.

Ausbeute:	6 mg (6% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 789/791/793 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC):	4.9 min (Methode A)

Beispiel 138

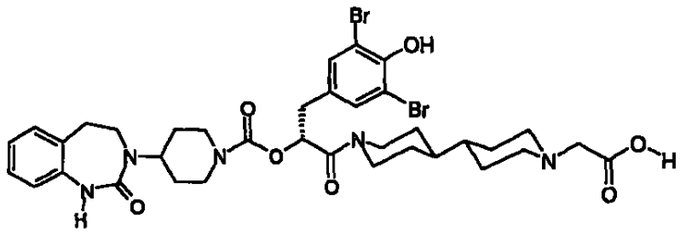
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



Zu einer Lösung von 500 mg (0.82 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3,5-dibrom-4-hydroxy-phenyl)-ethylester, 315 mg (0.98 mmol) TBTU und 150 µL (1.06 mmol) Triethylamin in 5 mL DMF wurden 208 mg (0.82 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 315 mg (0.98 mmol) TBTU, 150 µL (1.06 mmol) Triethylamin und 208 mg (0.82 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäure-ethylester zugegeben und erneut über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert, die wässrige Phase zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 204 mg (29% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 846/848/850 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC): 6.5 min (Methode A)

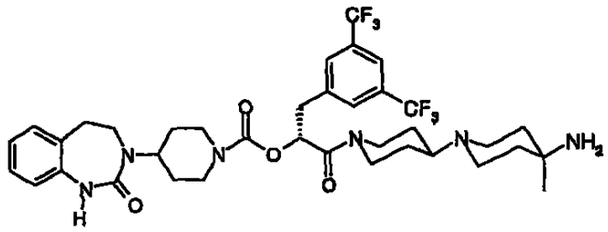
Beispiel 139
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl-ester



Zu einer Lösung von 30 mg (0.04 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 138) in 3 mL THF wurde eine Lösung von 1.4 mg (0.06 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel im Stickstoffstrom, nahm den Rückstand in 1 mL Wasser auf, säuerte mit Ameisensäure an, saugte den entstandenen Niederschlag ab und trocknete diesen im Vakuum.

Ausbeute: 20 mg (69% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 818/820/822 (2 Br)
Retentionszeit (HPLC): 6.5 min (Methode A)

Beispiel 140
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl-ester

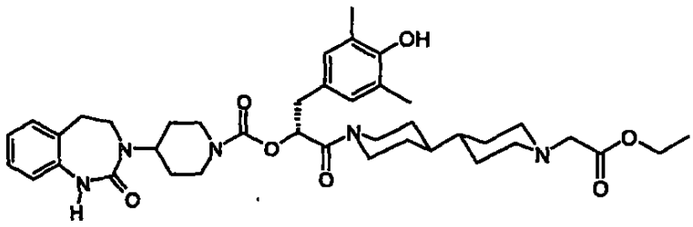


Analog Beispiel 1h konnte aus 80 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 46f) und 38 mg (0.14 mmol) 4-Methyl-[1,4']bipiperidinyl-4-ylamin (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid Salz) das Produkt erhalten werden, welches als Formiat-Salz anfiel.

Ausbeute:	47 mg (42% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 753$
Retentionszeit (HPLC):	5.4 min (Methode A)

Beispiel 141

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester



Analog Beispiel 46g konnte aus 200 mg (0.42 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester (Beispiel 69h) und 117 mg (0.46 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester das Produkt erhalten werden.

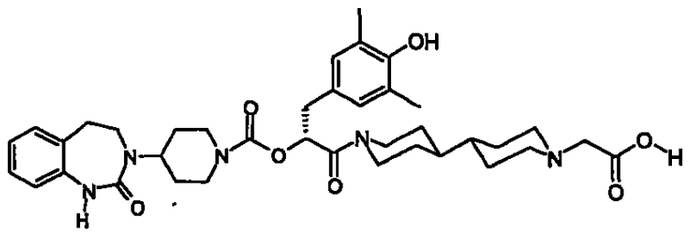
Ausbeute:	222 mg (74% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 718$
Retentionszeit (HPLC):	3.1 min (Methode E)

Beispiel 142

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

256

carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl-ester

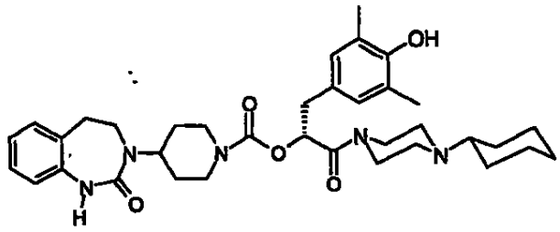


Analog Beispiel 139 konnte aus 100 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 141) und 3.8 mg (0.16 mmol) LiOH das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 56 mg (58% der Theorie)
ESI-MS: $(M-H)^-$ = 688
Retentionszeit (HPLC): 3.0 min (Methode E)

Beispiel 143

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



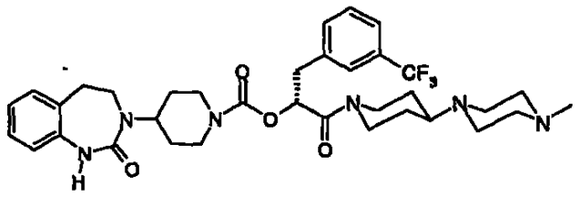
Analog Beispiel 1h konnte aus 69 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-ethylester (Beispiel 69h) und 24 mg (0.14 mmol) 1-Cyclohexyl-piperazin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 51 mg (91% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 632
Retentionszeit (HPLC): 3.1 min (Methode E)

Beispiel 144

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

(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethylester



144a (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure

Analog Beispiel 1a konnte aus 15.8 g (115 mmol) 3-Trifluormethyl-benzaldehyd und 21.3 g (182 mmol) N-Acetyl-glycin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 16.7 g (53% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 274$

R_f = 0.4 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

144b 2-Oxo-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Analog Beispiel 46b konnte aus 16.6 g (60.8 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 5.7 g (40% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 231$

R_f = 0.19 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

144c (R)-2-Hydroxy-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure

Analog Beispiel 1c konnte aus 5.70 g (24.6 mmol) 2-Oxo-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure und 11.8 g (36.8 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 4.25 g (74% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 233$

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

144d (R)-2-Hydroxy-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propionsäuremethylester

Analog Beispiel 46d konnte aus 4.20 g (17.9 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 2.47 g (55% der Theorie)

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

R_f = 0.73 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

144e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 2.47 g (9.95 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propionsäuremethylester und 4.10 g (65% Reinheit, 10.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 3.16 g (61% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 520

R_f = 0.93 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 80:20:2)

144f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethylester

Analog Beispiel 46f konnte aus 3.10 g (5.97 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethylester und 0.22 g (9.00 mmol) LiOH das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 2.80 g (93% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 506

R_f = 0.58 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

144g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-ethylester

Analog Beispiel 1h konnte aus 80.0 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethylester und 29.6 mg (0.16 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten werden.

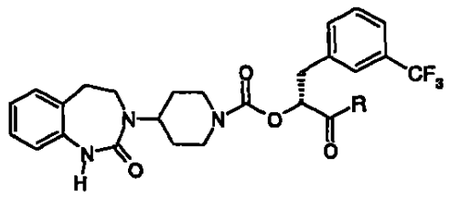
Ausbeute: 67 mg (63% der Theorie)

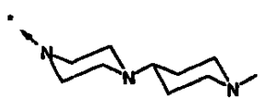
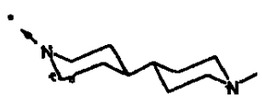
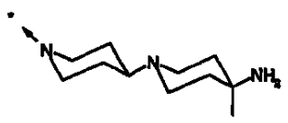
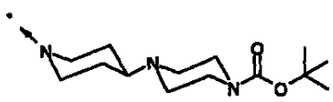
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 671

R_f = 0.4 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

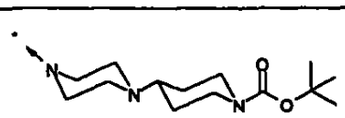
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg (Beispiele 145 bis 148) bzw. 140 mg (Beispiele 149 und 150) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-

3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(3-trifluor-methyl-phenyl)-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



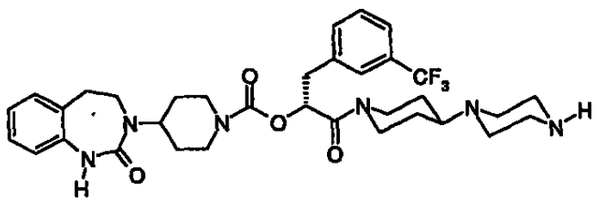
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel, DCM/MeOH/ Cyc/NH_3 70:15:15:2) oder Retentionszeit HPLC (Methode)
145		93	656 $[M+H]^+$	0.68
146		64	671 $[M+H]^+$	0.35
147		74	670 $[M+H]^+$	0.53
148		48	685 $[M+H]^+$	5.1 min (A)
149		62	757 $[M+H]^+$	0.51

260

150		71	757 $[M+H]^+$	0.50

Beispiel 151

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



Eine Lösung von 131 mg (0.17 mmol) 4-{1-[(R)-2-[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-4-yl}-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 149) in 1.5 mL 4 M HCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

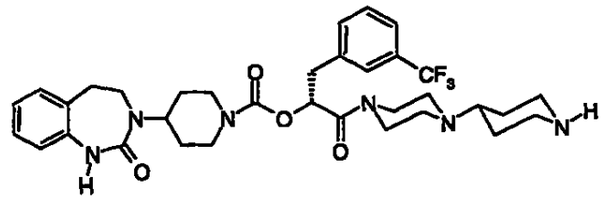
Ausbeute: 75 mg (67% der Theorie)

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

R_f = 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 152

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



Analog Beispiel 151 wurde aus 149 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-*tert*-butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 150) das Produkt erhalten.

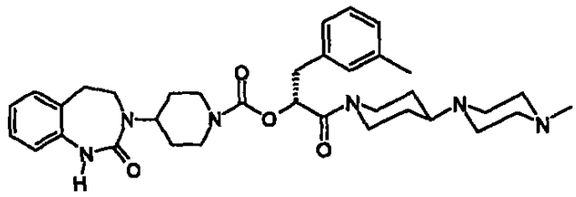
Ausbeute: 66 mg (51% der Theorie)

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

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

Beispiel 153

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



153a (Z,E)-2-Acetylamino-3-*m*-tolyl-acrylsäure

Analog Beispiel 1a konnte aus 25.0 g (212 mmol) 3-Methyl-benzaldehyd und 24.9 g (212 mmol) N-Acetyl-glycin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 26.0 g (56% der Theorie)

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

Retentionszeit (HPLC): 5.4 min (Methode A)

153b 2-Oxo-3-*m*-tolyl-propionsäure

Analog Beispiel 46b konnte aus 13.0 g (59.3 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-*m*-tolyl-acrylsäure das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 9.2 g (88% der Theorie)

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

Retentionszeit (HPLC): 7.3 min (Methode A)

153c (R)-2-Hydroxy-3-*m*-tolyl-propionsäure

Analog Beispiel 1c konnte aus 9.24 g (51.9 mmol) 2-Oxo-3-*m*-tolyl-propionsäure und 24.0 g (74.8 mmol) (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 8.4 g (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 179$

Retentionszeit (HPLC): 7.2 min (Methode A)

153d (R)-2-Hydroxy-3-*m*-tolyl-propionsäuremethylester

Analog Beispiel 31e konnte aus 8.40 g (46.6 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-*m*-tolyl-propionsäure und 3.74 mL (51.28 mmol) $SOCl_2$ das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 6.28 g (69% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 195$
Retentionszeit (HPLC): 6.9 min (Methode A)

153e 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-*m*-tolyl-ethylester

Analog Beispiel 31f konnte aus 1.12 g (5.76 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-*m*-tolyl-propionsäuremethylester und 1.41 g (5.76 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 2.07 g (77% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 466$
Retentionszeit (HPLC): 9.0 min (Methode A)

153f 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-*m*-tolyl-ethylester

Analog Beispiel 46f konnte aus 2.07 g (4.45 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-*m*-tolyl-ethylester und 0.16 g (6.72 mmol) LiOH das Produkt erhalten werden.

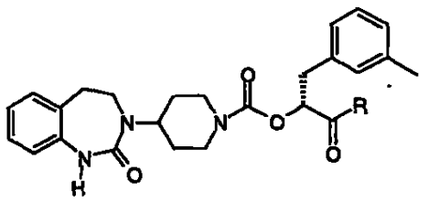
Ausbeute: 1.86 g (93% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 452$
Retentionszeit (HPLC): 8.0 min (Methode A)

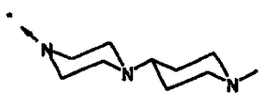
153g 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(3-methyl-benzyl)-ethylester

Analog Beispiel 1h konnte aus 80.0 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-*m*-tolyl-ethylester und 33.1 mg (0.18 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 46.7 mg (43% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 617$
Retentionszeit (HPLC): 5.5 min (Methode A)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-*m*-tolyl-ethylester und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
154		80	617 $[M+H]^+$	5.0 min (A)
155		75	616 $[M+H]^+$	6.2 min (A)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:
Wirkstoff 1.0 mg

Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	50.0 mg
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g

265

Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:
Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:
Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
Benzalkoniumchlorid	0.025	mg
Dinatriumedetat	0.05	mg
Wasser gereinigt ad	0.1	ml

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin

zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg

Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:
Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässerigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:
Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:
Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

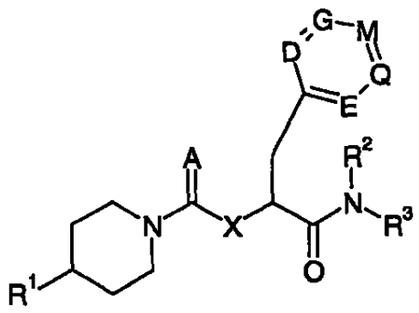
Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:
Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfi); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



, (I)

in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten können,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein

Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff_ oder Halogenatom, eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkenyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-6}-Alkoxy-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkinyl-, Thiohydroxy-, C_{1-6}-Alkylthio-, C_{3-6}-Alkenylthio-, C_{3-6}-Alkinylthio-, Amino-, C_{1-6}-Alkyl-amino-, C_{3-6}-Alkenyl-amino-, C_{3-6}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-6}-alkyl-, Di(C_{1-3}-Alkyl)-amino-C_{1-6}-alkyl-, Amino-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Amino-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-6}-Alkoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkenyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfinyl-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfinyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfinyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-,

C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-6}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkenyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkinylaminosulfonyl- oder Di-(C_{3-6}-alkinyl)-aminosulfonylgruppe bedeuten

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine C_{1-6}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-6}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

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

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel I verknüpft sind oder

über zwei Kohlenstoffatome, über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über

ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom mit dem Piperidinring in Formel I spirocyclisch verknüpft sind,

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

an einem der Stickstoffatome durch eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl- oder C_{2-6}-Alkinylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-(C_{1-3}-Alkyl)-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-(C_{1-3}-Alkyl)-imidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, *N*-C_{1-3}-Alkyl-pyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C_{1-6}-Alkyl-, C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder *N*-C_{1-3}-Alkyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenyl- oder Pyridinring kondensiert sein können,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-C_{1-3}-Alkyl-pyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-C_{1-3}-Alkyl-imidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogenatome, C_{1-6}-Alkyl-, C_{2-6}-Alkenyl-, C_{2-6}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkenyl-, Hydroxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-6}-Alkoxy-, C_{1-6}-Alkoxy-

C_{1-6}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-6}-Alkoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-C_{3-6}-alkinyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{1-6}-alkyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkenyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-C_{3-6}-alkinyl-, Thiohydroxy-, C_{1-6}-Alkylthio-, C_{3-6}-Alkenylthio-, C_{3-6}-Alkinylthio-, Amino-, C_{1-6}-Alkyl-amino-, C_{3-6}-Alkenyl-amino-, C_{3-6}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-6}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-6}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-6}-alkyl-, Amino-C_{3-6}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkenyl-, Amino-C_{3-6}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-6}-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-6}-Alkoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxy-carbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-6}-Alkyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkenyl-aminocarbonyl-, C_{3-6}-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, Formyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{1-6}-alkyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkenyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkenyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{2-6}-Alkinyl-carbonyl-C_{3-6}-alkinyl-amino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfinyl-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfinyl-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfinyl-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{1-6}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{2-6}-Alkenyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{1-6}-alkylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkenylamino-, C_{2-6}-Alkinyl-sulfonyl-C_{3-6}-alkinylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-6}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkenylaminosulfonyl-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)-aminosulfonyl-, C_{3-6}-Alkinylaminosulfonyl-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)-

aminosulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

wobei die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a, R^b, R^c und R^1 vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-6}-Alkenyl- oder C_{3-6}-Alkinylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

R^2 das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, C_{3-6}-Alkenylamino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)amino-, C_{3-6}-Alkinylamino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-, C_{2-6}-Alkenylcarbonylamino-, C_{2-6}-Alkinylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C_{2-7}-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-thio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

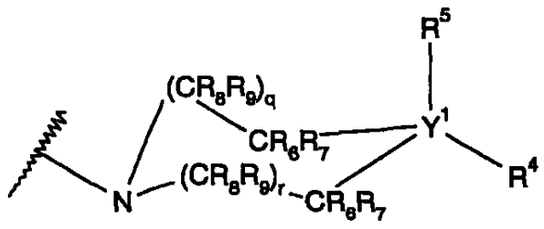
R^3 das Wasserstoffatom oder eine durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe

substituierte C_{1-3}-Alkylgruppe,

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 enthaltenen Alkylgruppe oder einem in R^2 enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an welches R^2 und R^3 gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann,

oder

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



, (II)

in der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl- oder Cyclo-C_{3-7}-alkenylgruppe, eine Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-

aminocarbonylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkenoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkinoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-thio-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza-, *S,S*-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch

ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C_{1-6}-Alkyl)-4-piperidinylcarbonyl- und 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- bis vierfach durch Hydroxy-, C_{1-5}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-7}-cycloalkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-C_{1-3}-alkyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxy-, C_{1-6}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C_{1-3}-alkylsubstituierte Cyclo-C_{3-7}-alkylcarbonyl-, Azacyclo-C_{4-7}-alkylcarbonyl-, Diazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonyl- oder Oxazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein können,

wobei die in den für R^4 vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-amino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-C_{1-4}-alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-,

C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylthio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,

einen C_{1-4}-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, 4 C_{1-4}-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4}-Alkyl)-, -N(C_{3-4}-Alkenyl)-, -N(C_{3-4}-Alkinyl)-, -N(Cyclo-C_{3-7}-alkyl)-, -N(C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl)-, -N(Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl)- oder -N(C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-4}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes

28C

miteinander verbunden sein können und

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

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

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

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

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

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

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

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

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

2. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R^2 das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, C_{3-6}-Alkenylamino-, Di-(C_{3-6}-alkenyl)amino-, C_{3-6}-Alkinylamino-, Di-(C_{3-6}-alkinyl)amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylcarbonylamino-, C_{2-5}-Alkenylcarbonylamino-, C_{2-6}-Alkinylcarbonylamino-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxy-C_{2-7}-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als

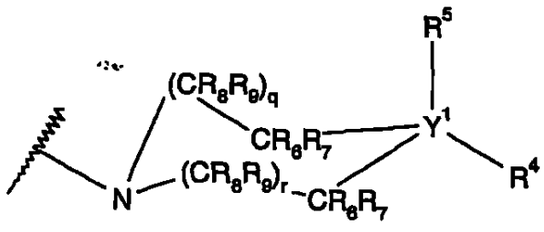
Substituenten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- und Diazinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkyl-thio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

wobei die C_{1-3}-Alkylgruppe mit einer in R^2 enthaltenen Alkylgruppe oder einem in R^2 enthaltenen Phenyl- oder Pyridylring unter Einschluss des Stickstoffatoms, an welches R^2 und R^3 gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann,

oder

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



, (II)

in der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkenoxycarbonyl-, C_{3-6}-Alkinoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkenoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkinoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-thio-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 10-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- und Diazacycloalkylgruppe sowie einer 6- bis 10-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methingruppe durch ein Fluoratom sowie eine nicht direkt mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom verknüpfte Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-(C_{1-6}-Alkyl)-4-piperidinylcarbonyl- und 4-(C_{1-6}-Alkyl)-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- bis vierfach durch C_{1-6}-Alkylgruppen, oder, gegebenenfalls zusätzlich, einfach durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-C_{1-3}-alkyl-, Phenyl-C_{1-3}-alkyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-6}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)amino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Hydroxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls C_{1-3}-alkylsubstituierte Cyclo-C_{3-7}-alkylcarbonyl-, Azacyclo-C_{4-7}-alkylcarbonyl-, Diazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonyl- oder Oxazacyclo-C_{5-7}-alkylcarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und an ein Ring-Kohlenstoff- oder Ring-Stickstoffatom gebunden sein können,

wobei die in den für R^4 vorstehend definierten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Halogenatome, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-3}-Alkenyl-, C_{2-3}-Alkinyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-

amino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-C_{1-4}-alkyl-aminocarbonyl-, Cyano-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylthio-, C_{1-3}-Alkyl-sulfinyl-, oder C_{1-3}-Alkyl-sulfonyl- mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom,

einen C_{1-4}-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, 4 C_{1-4}-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH-, -N(C_{1-4}-Alkyl)-, -N(C_{3-4}-Alkenyl)-, -N(C_{3-4}-Alkinyl)-, -N(Cyclo-C_{3-7}-alkyl)- oder -N(C_{3-7}-Cycloalkyl-C_{1-3}-alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom in einer der für R^4 vorstehend definierten Gruppen gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, das Fluoratom, eine C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe,

286

wobei die beiden C_{1-4}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

3. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 oder 2 erwähnt definiert sind und

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

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder

287

Stickstoffatom verknüpft sind oder

über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom, über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Schwefelatom spirocyclisch verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C_{1-4}-Alkyl)-pyrazolylgruppe substituiert sein können und

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

wobei die in R^1 enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-(C_{1-4}-Alkyl)-pyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch C_{1-6}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, C_{1-6}-Alkoxy-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-C_{1-4}-alkylamino-, C_{1-4}-Alkylcarbonylamino- oder C_{1-4}-Alkylcarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann

sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können, und

alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

4. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 oder 2 erwähnt definiert sind und

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

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind oder

über ein Kohlenstoff- und ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoff- und ein Sauerstoffatom spirocyclisch verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten

289

ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R^1 enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Halogen, durch Methyl-, Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind, bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 oder 2 erwähnt definiert sind und

R^1 eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno-[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-ylgrup-

pe bedeutet,

wobei die vorstehend unter R^1 erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei alle in den vorstehend unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

6. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

291

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder -Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-4}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-4}-alkenyl-, Hydroxy-C_{3-4}-alkinyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{3-4}-alkenyl-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{3-4}-alkinyl-, Thiohydroxy-, C_{1-4}-Alkylthio-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, C_{3-4}-Alkenyl-amino-, C_{3-4}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-4}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-4}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-4}-alkyl-, Amino-C_{3-4}-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-4}-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-4}-alkenyl-, Amino-C_{3-4}-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{3-4}-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{3-4}-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, C_{3-4}-Alkenoxy-carbonyl-, C_{3-4}-Alkinoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, C_{3-4}-Alkenyl-aminocarbonyl-, C_{3-4}-Alkinyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-aminocarbonyl-, Di-C_{3-4}-(alkinyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, Formyl-C_{3-4}-alkenyl-amino-, Formyl-C_{3-4}-alkinyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{3-4}-alkenyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{3-4}-alkinyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-, C_{2-4}-Alkenyl-sulfonyl-, C_{2-4}-Alkinyl-sulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, C_{2-4}-Alkenyl-sulfinyl-, C_{2-4}-Alkinyl-sulfinyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-4}-alkylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-4}-alkenylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{3-4}-alkinylamino-, Amino-sulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{3-4}-Alkenylamino-sulfonyl-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-aminosulfonyl-, C_{3-4}-Alkinylaminosulfonyl- oder Di-(C_{3-4}-alkinyl)-aminosulfonylgruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine

C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend für R^a, R^b und R^c definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a, R^b und R^c vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-4}-Alkenyl- oder C_{3-4}-Alkinylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

und alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-2}-alkyl-, Hydroxy-C_3-alkenyl-, Hydroxy-C_3-alkinyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, C_{1-4}-Alkoxy-C_{1-2}-alkyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, C_{3-4}-Alkenyl-amino-, C_{3-4}-Alkinyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Di-(C_{3-4}-alkenyl)-

amino-, Di-(C_{3-4}-alkinyl)-amino-, Amino-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-2}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-2}-alkyl-, Amino-C_3-alkenyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_3-alkenyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_3-alkenyl-, Amino-C_3-alkinyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_3-alkinyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_3-alkinyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-amino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfinyl-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonylamino-, C_{1-4}-Alkyl-sulfonyl-C_{1-4}-alkylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonylgruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend für R^a, R^b und R^c definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2

Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können, und

die Doppel- und Dreifachbindungen der in den für R^a, R^b und R^c vorstehend definierten Gruppen enthaltenen C_{3-4}-Alkenyl- oder C_{3-4}-Alkinylgruppen von in diesen Gruppen gegebenenfalls ebenfalls enthaltenen Heteroatomen isoliert sind,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein

296

Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, C_{2-4}-Alkinyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkenyl-, Cyano-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-2}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-2}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-2}-alkyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-, Formyl-, C_{1-4}-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Formylamino-, C_{1-4}-Alkyl-carbonylamino-, Formyl-C_{1-4}-alkyl-amino- oder C_{1-4}-Alkyl-carbonyl-C_{1-4}-alkyl-aminogruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine C_{1-4}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl- oder C_{2-4}-Alkinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend für R^a, R^b und R^c

definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

9. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, R^1, R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

(a) D, E unabhängig voneinander jeweils eine Methingruppe oder das Stickstoffatom und

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

wobei eine oder zwei der Gruppen G, M und Q jeweils auch ein Stickstoffatom bedeuten kann,

oder

(b) D und E jeweils eine Methingruppe, wobei eine der Gruppen D und E auch ein Stickstoffatom bedeuten kann, und

G, M und Q jeweils ein Stickstoffatom bedeuten,

wobei R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Vinyl-, Ethinyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe darstellen,

mit den Maßgaben, dass, sofern keine der Gruppen D, E, G, M und Q ein Stickstoffatom darstellt,

(i) R^a kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^b sowie R^c jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,

(ii) R^c kein Wasserstoffatom bedeutet, wenn R^a sowie R^b jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,

(iii) R^a nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^c eine Methyl-, Ethyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

(iv) R^c nicht die Bedeutungen eines Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatoms oder einer Difluor- oder Trifluormethylgruppe annimmt, wenn R^a eine Methyl-, Ethyl-, Vinyl- oder Ethinylgruppe und R^b ein Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Methylamino- oder Hydroxygruppe darstellen,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 erwähnt definiert sind und

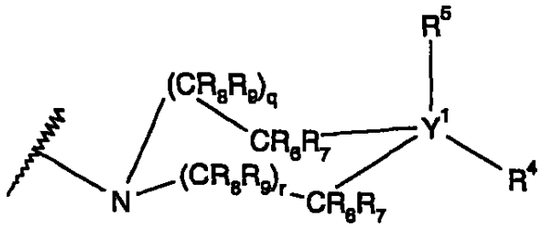
R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylamino-, 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

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



, (II)

in der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl- oder Cyclo-C_{3-7}-alkenylgruppe, eine Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino- Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza-, *S,S*-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

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

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder zweifach durch Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppen oder einfach durch eine Benzyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Hydroxycyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3}-Alkylsulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3}-Alkylrest oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

bedeuten,

302

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

11. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 erwähnt definiert sind und

R^2 das Wasserstoffatom oder

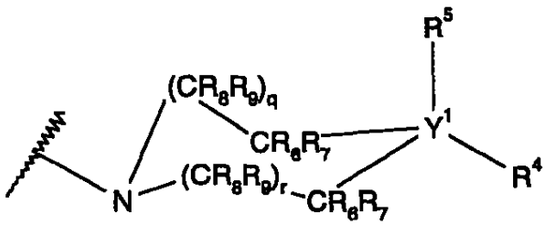
eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, C_{1-6}-Alkylamino-, 4-Morpholinylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den für R^2 vorstehend definierten Gruppen genannten oder als

Substituenten enthaltenen Phenyl- und Pyridinylreste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

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



, (II)

in der

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

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

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

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkenyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-,

Aminocarbonylamino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino- Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein können,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 4- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrigen Oxaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrigen Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

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

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder mehrfach, beispielsweise ein- bis dreifach, durch C_{1-3}-Alkylgruppen oder einfach durch eine Benzyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-4}-Alkylcarbonyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-3}-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3}-Alkylrest oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, jede in den vorstehend definierten Resten enthaltene Methingruppe mit einem Fluoratom, jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann sowie zwei an ein Stickstoffatom gebundene Alkyl- und Alkenylgruppen unter Ausbildung eines 4- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes miteinander verbunden sein können,

alle in den vorstehend definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Halogen, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

12. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 erwähnt definiert sind und

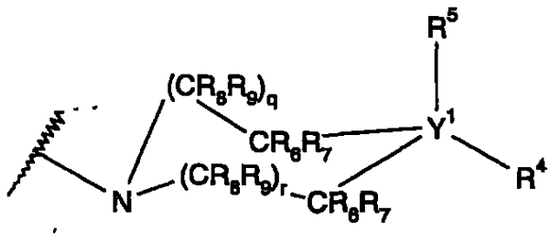
R^2 das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnte Phenyl- und Phenylmethylgruppe zusätzlich an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch Halogen, durch C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

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

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



, (II)

in der

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

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

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

307

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl- oder Cyclo-C_{3-7}-alkenylgruppe, eine Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 6- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, einer 6- bis 7-gliedrige *S,S*-Dioxothiaza- und Diazacycloalkylgruppe und einer 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind,

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

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen ein- oder zweifach durch eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppe, durch eine Benzyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-cycloalkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-5}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-,

308

Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppen substituiert sein können,

oder auch, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt die Hydroxycarbonyl-, Aminomethyl-, C_{1-4}-Alkyl-aminomethyl- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminomethylgruppe,

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

R^6 und R^7, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3}-Alkylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, eine C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-aminogruppe, wobei die beiden C_{1-3}-Alkylgruppen unter Ausbildung eines Ringes miteinander verbunden sein können und

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

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

13. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 erwähnt definiert sind und

R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

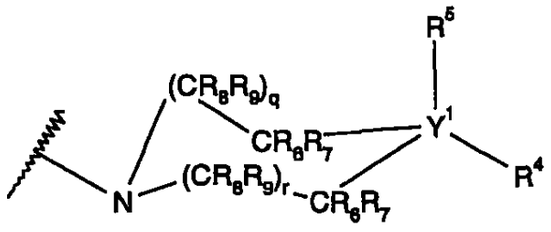
wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem

309

aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

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

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



, (II)

in der

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

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(a) Y^1 das Kohlenstoffatom,

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, 3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-, 2-Methoxycarbonyl-

310

pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4,4-Dimethylpiperidin-1-yl-, 4-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-piperidin-1-yl-, 2-Methoxycarbonyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 4-(1-Hydroxycyclopropyl)-piperidin-1-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-ethyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-4-hydroxymethyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 3-Hydroxy-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Isopropylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 4-Hydroxy-1-methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-(Methylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Dimethylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Hydroxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxy-methyl-carbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-Oxalyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxyoxalyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-, 4-Aminosulfonyl-piperazin-1-yl-, 4-(Methylaminosulfonyl)-piperazin-1-yl-, 4-(Dimethylaminosulfonyl)-piperazin-1-yl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-(2-Hydroxycarbonylethyl)-

311

piperazin-1-yl-, 4-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperazin-1-yl-, 4-(3-Hydroxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl-, 4-(3-Ethoxycarbonyl-propionyl)-piperazin-1-yl-, 4-(Hydroxycarbamoyl)-methyl-piperazin-1-yl-, 4-(Hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl-piperazin-1-yl-, 4-(Methoxycarbamoyl)-methyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,3-Trifluor-2-oxo-propyl)-piperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 1,1-Dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-ylgruppe, und

R^5 ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y^1 ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, 4-Hydroxycarbonylmethyl-cylohexyl-, 4-Ethoxycarbonylmethyl-cyclohexyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, 1-

Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-piperidin-4-yl-, 1-Methylsulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-Aminosulfonyl-piperidin-4-yl-, 1-(Methylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Dimethylaminosulfonyl)-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-(2-Hydroxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Hydroxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(3-Ethoxycarbonyl-propionyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Hydroxy-methyl-carbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Methoxycarbamoyl-methyl)-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-ylgruppe und

R^5 ein freies Elektronenpaar darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

14. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A, X, D, E, G, M, Q und R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 erwähnt definiert sind und

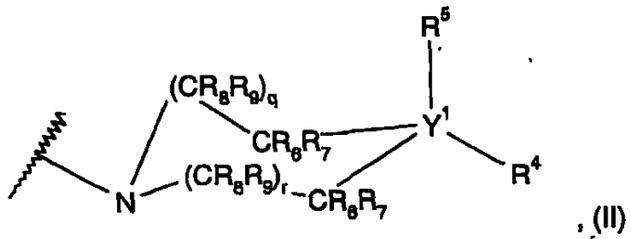
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7}-Alkylgruppe, die in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, C_{1-6}-Alkylamino-, Di-(C_{1-6}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenyl- und Phenylmethylgruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom durch eine Amino-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkylamino-C_{1-3}-alkyl- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-C_{1-3}-alkylgruppe substituiert sein kann,

313

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

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



, (II)

in der

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

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom und

(a) Y^1 das Kohlenstoffatom,

q und r die Zahlen 0 oder 1,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Hydroxy-, 2-Diethylamino-ethyl-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-Methylamino-piperidin-1-yl-, 4-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Methylamino-piperidin-1-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, Perhydro-azepin-1-yl-, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-

4-yl-, Piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl-, 1,2-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3-Methyl-piperazin-1-yl-, 3,4,5-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4-Trimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3-Dimethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,4,5,5-Pentamethyl-piperazin-1-yl-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperazin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 4-Hydroxycarbonylmethyl-piperazin-1-ylgruppe, und

R^5 ein Wasserstoffatom, oder

(b) Y^1 ein Stickstoffatom,

q und r die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Pyrimidinylgruppe, die jeweils durch ein Halogen, durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, 2-Diethylamino-propyl-, 1-Chinuclidin-3-yl-, 1-Piperidin-4-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-piperidin-4-yl-, 1-Hydroxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl- oder 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-ylgruppe und

R^5 ein freies Elektronenpaar darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

15. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

D, E, G, M, Q, R^1, R^2 und R^3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 13 erwähnt definiert sind und

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

16. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom darstellen,

R^1 eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]-chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno-[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-ylgruppe bedeutet,

und R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 oder 2 erwähnt definiert sind,

wobei die vorstehend unter R^1 erwähnten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

und wobei alle in den unter R^1 definierten Resten erwähnten oder enthaltenen aromatischen und heteroaromatischen Reste und Molekülteile zusätzlich durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

17. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom bedeuten,

R^1 wie in Anspruch 5 definiert ist,

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe und

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, Vinyl-, Ethinyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe darstellen,

deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder

3/7

organischen Säuren oder Basen.

18. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom,

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe,

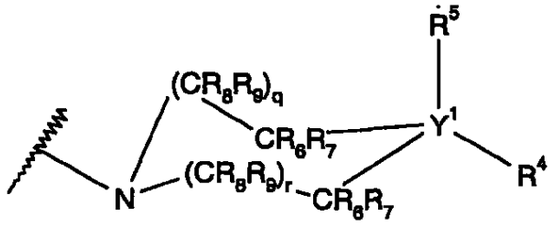
R^1 einen einfach ungesättigten, über ein Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel (I) verknüpften 5- bis 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

wobei der vorstehend erwähnte Heterocyclus eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthält und die Carbonylgruppe vorzugsweise mit zwei Stickstoffatomen verknüpft ist sowie

die olefinische Doppelbindung des Heterocyclus mit einem Phenyl- oder Thienyl-Ring kondensiert ist und der Phenyl- und Thienyl-Ring durch Halogenatome, durch Methyl-, Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert ist,

und für R^1 beispielsweise eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-ylgruppe genannt seien, die an einem ungesättigten Kohlenstoffatom des aromatischen oder heteroaromatischen Teils durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert sind,

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



, (II)

in der

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

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus q und r 1, 2 oder 3 beträgt,

q und r, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2, wobei die Summe aus q und r 2 oder 3 beträgt,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-

alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe substituierte Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylamino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogenatom, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkyl- oder *S,S*-Dioxothiazagruppe und einer 6- bis 7-gliedrigen Diazacycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind und

durch eine oder zwei Hydroxy-, C_{1-3}-Alkyl- oder Hydroxy-C_{1-3}-alkylgruppen oder durch eine Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Hydroxy-C_{3-6}-cycloalkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, C_{1-3}-Alkylcarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-carbonyl-, Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-4}-Alkylaminosulfonyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminosulfonyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, Hydroxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl-, C_{1-3}-Alkoxyaminocarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxy-(C_{1-3}-alkyl)-aminocarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppen substituiert sein können,

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

R^6, R^7, R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

19. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

A und X jeweils ein Sauerstoffatom,

D und E jeweils eine Methingruppe,

G eine durch die Gruppe R^a substituierte Methingruppe,

M eine durch die Gruppe R^b substituierte Methingruppe,

Q eine durch die Gruppe R^c substituierte Methingruppe,

R^a, R^b und R^c unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe,

R^1 einen einfach ungesättigten, über ein Stickstoffatom mit dem Piperidinring in Formel (I) verknüpften 5- bis 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

wobei der vorstehend erwähnte Heterocyclus eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthält und die Carbonylgruppe vorzugsweise mit zwei Stickstoffatomen verknüpft ist sowie

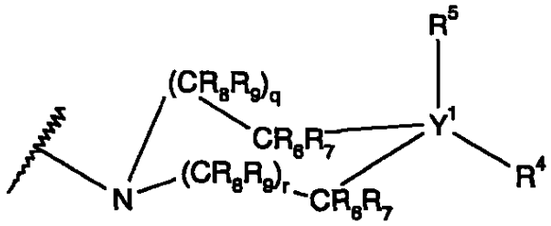
die olefinische Doppelbindung des Heterocyclus mit einem Phenyl- oder Thienyl-Ring kondensiert ist und der Phenyl- und Thienyl-Ring durch Halogenatome, durch Methyl-, Methoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein

321

kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Halogenatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert ist,

und für R^1 beispielsweise eine 1,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on-3-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-chinazolin-2-on-3-yl-, 5-Phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-on-2-yl-, 1,3-Dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-naphth[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-yl-, 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-3-yl-, 4-Phenyl-1,3-dihydro-imidazol-2-on-1-yl-, 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-on-3-yl- oder 3,4-Dihydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2-on-3-ylgruppe genannt seien, die an einem ungesättigten Kohlenstoffatom des aromatischen oder heteroaromatischen Teils durch Halogenatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert sind,

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



, (II)

in der

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

q und r, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus q und r 1, 2 oder 3 beträgt,

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

322

Summe aus q und r 2 oder 3 beträgt,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4}-alkyl)-alkylamino-, C_{1-6}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-7}-alkyl-, Amino-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-4}-Alkyl-amino-C_{2-7}-alkyl-, Di-(C_{1-4}-alkyl-amino)-C_{2-7}-alkyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Hydroxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe,

eine Phenyl- oder Pyridylgruppe, die jeweils durch ein Halogenatom, durch eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1-4}-Alkyl-amino-, oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

ein Heterocyclus ausgewählt aus einer 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppe und einer 6- bis 7-gliedrigen Diazacycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom an Y^1 in Formel (II) gebunden sind und

durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-, Cyclo-C_{3-6}-alkyl-C_{1-3}-alkyl, Amino-, C_{1-4}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-4}-alkyl)-aminogruppen substituiert sein können,

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

R^6, R^7, R^8 und R^9, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

20. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 19 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

21. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 20 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung von nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus ("NIDDM"), des complex regional pain syndrome (CRPS1), cardiovaskulärer Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostritiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündlicher Erkrankungen, z.B. entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, entzündlichen Lungenerkrankungen, allergischer Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, zur Linderung von Schmerzzuständen, oder zur präventiven oder akut-therapeutisch Behandlung der Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

24. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass

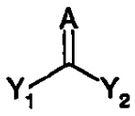
(a) ein Piperidin der allgemeinen Formel



, (III)

in der R^1 wie im Anspruch 1 definiert ist,

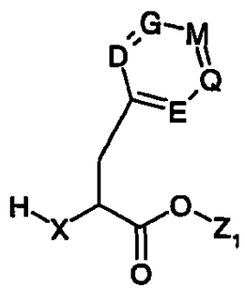
mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



, (IV)

in der A wie im Anspruch 1 definiert ist und Y_1 und Y_2 nucleofuge Gruppen bedeuten,

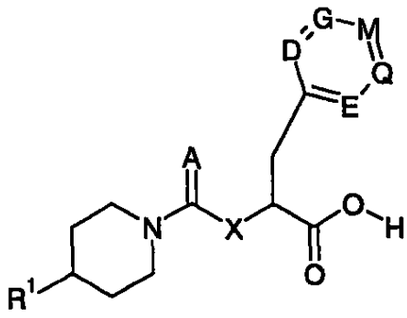
sowie mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (V)

in der X, D, E, G, M und Q wie im Anspruch 1 definiert sind und Z_1 eine Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, umgesetzt wird, wobei vor Durchführung der Reaktion im Rest R^1 einer Verbindung der Formel (III) und/oder in einer Verbindung der Formel (V) gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen, falls erforderlich, durch Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion wieder abgespalten werden, oder

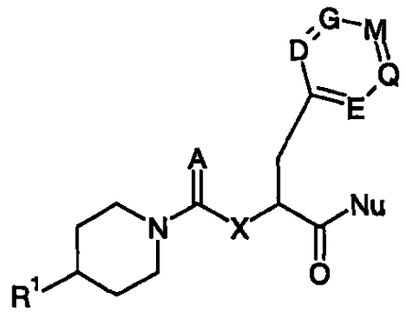
(b) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



, (VI)

in der alle Reste wie im Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3, in der R^2 und R^3 wie wie im Anspruch 1 definiert sind, gekuppelt wird, wobei vor Durchführung der Reaktion in einer Verbindung der Formel (VI) und/oder in den Resten R^2 und R^3 des Amins der Formel HNR^2R^3 gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen, falls erforderlich, durch Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion wieder abgespalten werden, oder

(c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3, in denen alle Reste wie im Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, bedeutet, gekuppelt wird, wobei vor Durchführung der Reaktion in einer Verbindung der Formel (VII) und/oder in den Resten R^2 und R^3 des Amins der Formel HNR^2R^3 gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen, falls erforderlich, durch Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion wieder

abgespalten werden,

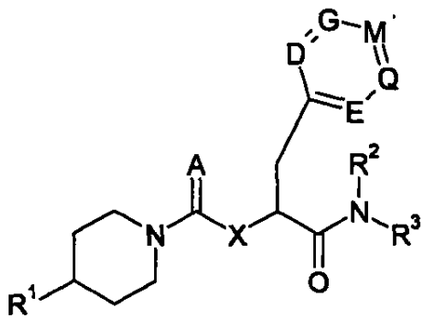
gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

P01-1668-PCT

Antagonistas de CGRP seleccionados, procedimiento para su preparación así como su uso como medicamento

Objeto de la presente invención son los antagonistas de CGRP de la fórmula general



(I)

en los que A, D, E, G, M, Q, X, R^1, R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1, sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimientos para su preparación

En la fórmula general (I) anterior significan, en una primera forma de realización

A un átomo de oxígeno o azufre,

X un átomo de oxígeno o azufre,

(a) D, E, independientemente uno de otro, en cada caso un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

en donde uno o dos de los grupos G, M y Q pueden significar en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-6}, hidroxi-alquenilo-C_{3-6}, hidroxi-alquinilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquenilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6},

alquinoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, tiohidroxi, alquiltio-C_{1-6}, alqueniltio-C_{3-6}, alquiniltio-C_{3-6}, amino, alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, di-(alquenil-C_{3-6})-amino, di-(alquinil-C_{3-6})-amino, amino-alquilo-C_{1-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-6}, amino-alquenilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_{3-6}, amino-alquinilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_{3-6}, hidroxicarbonilo, fenilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil-C_{1-6}-carbonilo, alquenil-C_{2-6}-carbonilo, alquinil-C_{2-6}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-6}-aminocarbonilo, alquenil-C_{3-6}-aminocarbonilo, alquinil-C_{3-6}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminocarbonilo, di-(alquinil-C_{3-6})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-6}-amino, formil-alquenil-C_{3-6}-amino, formil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonilo, alquenil-C_{2-6}-sulfonilo, alquinil-C_{2-6}-sulfonilo, alquil-C_{1-6}-sulfinilo, alquenil-C_{2-6}-sulfinilo, alquinil-C_{2-6}-sulfinilo, alquil-C_{1-6}-sulfonilamino, alquenil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquinil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-6}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminosulfonilo, alquenil-C_{3-6}-aminosulfonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminosulfonilo, alquinil-C_{3-6}-aminosulfonilo o di-(alquinil-C_{3-6})-aminosulfonilo

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-6},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-6},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6} o alquinilo-C_{2-6} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-

C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6} o alquinilo-C_{2-6} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

R^1 un heterociclo aza, diaza, triaza, oxaza, tiaza, tiadiaza o S,S-dióxido-tiadiaza de 5 a 7 miembros, saturado, insaturado una vez o dos veces,

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados con el anillo de pipendina en la fórmula I a través de un átomo de carbono o de nitrógeno o

estando enlazados de forma espirocíclica con el anillo de pipendina en la fórmula I a través de dos átomos de carbono, a través de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno o a través de un átomo de carbono y un átomo de azufre,

conteniendo uno o dos grupos carbonilo o tiocarbonilo contiguos a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos en uno de los átomos de nitrógeno con un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{3-6} o alquinilo-C_{3-6},

pudiendo estar sustituidos en uno o dos átomos de carbono con un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6} o alquinilo-C_{2-6}, con un grupo fenilo, fenilmetilo, naftilo, bifenililo, piridinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1-(alquil-C_{1-3})-pirazolilo, imidazolilo ó 1-(alquil-C_{1-3})-imidazolilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, y

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, naftilo, piridina, diazina, 1,3-oxazol, tienilo, furano, tiazol, pirrolo, *N*-alquil-C_{1-3}-pirrolo o quinolina, con un anillo de 1*H*-quinolin-2-ona sustituido en el átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{3-6} o alquinilo-C_{3-6}, o pudiendo estar condensado con un anillo de imidazol o *N*-alquil-C_{1-3}-imidazol, pudiendo también estar condensados dos dobles enlaces olefínicos de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados en cada caso con un anillo de fenilo o pindina,

pudiendo los grupos fenilo, pindinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1-alquil-C_{1-3}-pirazolilo, imidazolilo ó 1-alquil-C_{1-3}-imidazolilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo, tieno, pirido y diazino estar mono-, di- o tri-sustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con átomos de halógeno, grupos alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-6}, hidroxi-alquenilo-C_{3-6}, hidroxi-alquinilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquenilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, tiohidroxi, alquiltio-C_{1-6}, alqueniltio-C_{3-6}, alquiniltio-C_{3-6}, amino, alquil-C_{1-6}-amino,

alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, di-(alquenil-C_{3-6})-amino, di-(alquinil-C_{3-6})-amino, amino-alquilo-C_{1-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-6}, amino-alquenilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_{3-6}, amino-alquinilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_{3-6}, hidroxicarbonilo, fenilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil-C_{1-6}-carbonilo, alquenil-C_{2-6}-carbonilo, alquinil-C_{2-6}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-6}-aminocarbonilo, alquenil-C_{3-6}-aminocarbonilo, alquinil-C_{3-6}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminocarbonilo, di-(alquinil-C_{3-6})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-6}-amino, formil-alquenil-C_{3-6}-amino-, formil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino-, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonilo, alquenil-C_{2-6}-sulfonilo, alquinil-C_{2-6}-sulfonilo, alquil-C_{1-6}-sulfinilo, alquenil-C_{2-6}-sulfinilo, alquinil-C_{2-6}-sulfinilo, alquil-C_{1-6}-sulfonilamino, alquenil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquinil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-6}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminosulfonilo, alquenil-C_{3-6}-aminosulfonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminosulfonilo, alquinil-C_{3-6}-aminosulfonilo, di-(alquinil-C_{3-6})-aminosulfonilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes y

estando los dobles y triples enlaces de los grupos alquenilo C_{3-6} o alquinilo C_{3-6} contenidos en los grupos definidos precedentemente para R^a, R^b, R^c y R^1 aislados de heteroátomos eventualmente asimismo contenidos en estos grupos,

R^2 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, di-(alquenil-C_{3-6})amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquinil-C_{3-6})amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-(alquil-C_{1-6})-1-piperazinilo ó

4-(ω-hidroxi-alquil-C_{2-7})-1-piperazinilo,

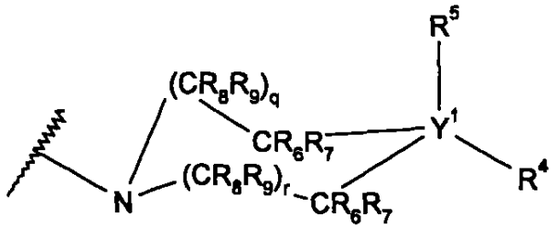
un grupo fenilo o piridinilo,

pudiendo los grupos fenilo, pindinilo y diazinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}-, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}carbonilamino, alquil-C_{1-3}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} sustituido con un grupo fenilo o piridinilo, pudiendo estar unido el grupo alquilo-C_{1-3} con un grupo alquilo contenido en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo contenido en R^2, bajo la inclusión del átomo de nitrógeno al que están unidos R^2 y R^3, bajo la formación de un anillo de 4-7 miembros,

o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 ó 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-alquilamino, alquilo C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo C_{3-7} o ciclo-alquenilo C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, un grupo amino-alquilo C_{2-7}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{2-7}, di-(alquil C_{1-4}-amino)-alquilo C_{2-7}, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquil C_{1-4}-aminocarbonilamino, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilamino, alquil C_{1-4}-aminocarbonil-alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonil-alquil C_{1-4}-amino, fenilaminocar-

bonilamino, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi C_{3-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alquenoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, alquinoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridilcarbonilo o fenilcarbonilo, que en cada caso pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-amino-carbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-amino-sulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-tio, alquil-C_{1-4}-sulfinilo o alquil-C_{1-4}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza, tiaza, *S,S*-dioxotiaza y diazacicloalquilo de 6 a 10 miembros, así como un grupo azabiociclo alquilo de 6 a 10 miembros,

un grupo 1-alquil-4-piperidinicarbonilo ó 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metino no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con un átomo de flúor, así como un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como el grupo 1-(alquil C_{1-6})-4-piperidinilcarbonilo y 4-(alquil C_{1-6})-1-piperazinilcarbonilo pueden estar sustituidos en el anillo, una a cuatro veces, con grupos hidroxi, alquilo-C_{1-6} o hidroxi-alquilo-C_{1-3}, o, eventualmente de manera adicional, una vez con un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, hidroxi-cicloalquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, ciclo-alquil C_{3-7}-alquilo-C_{1-3}, fenil-alquilo-C_{1-3}, piridil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-6}-carbonilo, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxi, alcoxi-C_{1-6}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})amino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxicarbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, alcoxi-

C_{1-6}-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-sulfonilo, ciclo-alquil-C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, con un grupo ciclo-alquil-C_{3-7}-carbonilo, azaciclo-alquil-C_{4-7}-carbonilo, diazaciclo-alquil-C_{5-7}-carbonilo u oxazaciclo-alquil-C_{5-7}-carbonilo eventualmente sustituido en el anillo con alquilo-C_{1-3}, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar unidos a un átomo de carbaono del anillo o a un átomo de nitrógeno del anillo,

pudiendo los radicales fenilo y piridinilo contenidos en los radicales definidos precedentemente para R^4 estar mono-, di- o tri-sustituidos, por su parte, con átomos de halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}carbonilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi,

un radical alquilo-C_{1-4}, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, 4-alquil-C_{1-4}-1-piperazinilo ó 4-morfolinilo,

un grupo alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, ciano o aminocarbonilo o también, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, un par de electrones libres,

o, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, también el átomo de flúor, o

R^4 junto con R^5 e Y^1 un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, -N(alquenilo C_{3-4})-, -N(alquinilo C_{3-4})-, -N(ciclo-alquilo C_{3-7})-, -N(cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3})-, -N(hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3})- o -N(alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3})-,

pudiendo un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en uno de los grupos precedentemente mencionados para R^4 estar reemplazado por un radical protector,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un

grupo alquilo-C_{1-4} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, el átomo de flúor, un grupo amino, alquil-C_{1-4}amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-4} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

por los radicales protectores mencionados en las definiciones que anteceden y que siguen a continuación se han de entender los grupos protectores habituales de la química de los péptidos, en particular

un grupo fenilalcoxicarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alcoxi, eventualmente sustituido en el núcleo de fenilo con un átomo de halógeno, con un grupo nitro o fenilo, con uno o dos grupos metoxi,

por ejemplo el grupo benciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, 4-nitrobencil-oxicarbonilo, 4-metoxi-benciloxicarbonilo, 2-cloro-benciloxicarbonilo, 3-cloro-benciloxicarbonilo, 4-cloro-benciloxicarbonilo, 4-bifenilil-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo ó 3,5-dimetoxi-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo,

un grupo alcoxicarbonilo con en total 1 a 5 átomos de carbono en la parte de alquilo,

por ejemplo el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo o *terc*.-butiloxicarbonilo,

el grupo aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-(1,1-dimetiletoxi)carbonilo ó 9-fluorenilmetoxicarbonilo o

el grupo formilo, acetilo o trifluoroacetilo.

En las definiciones que anteceden y en las que figuran seguidamente se ha de entender por un grupo sustituido en posición ω un grupo sustituido en posición terminal, por un átomo de halógeno un átomo de flúoro, cloro, bromo o yodo y

por un doble o triple enlace aislado de un heteroátomo un doble o triple enlace que está enlazado con un heteroátomo a través de al menos un átomo de carbono saturado.

Una segunda forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera forma de realización y significan

R^2 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, di-(alquenil-C_{3-6})amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquinil-C_{3-6})amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-(alquil-C_{1-6})-1-piperazinilo ó 4-(ω-hidroxi-alquil-C_{2-7})-1-piperazinilo,

un grupo fenilo o piridinilo,

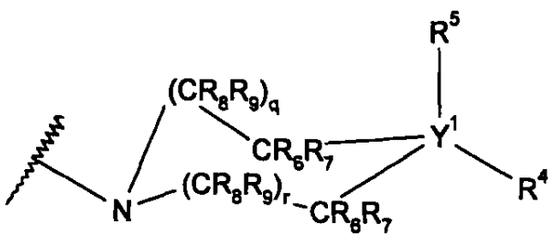
pudiendo los grupos fenilo, piridinilo y diazinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}carbonilamino, alquil-C_{1-3}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} sustituido con un grupo fenilo o pindinilo,

pudiendo estar unido el grupo alquilo-C_{1-3} con un grupo alquilo contenido en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo contenido en R^2, bajo la inclusión del átomo de nitrógeno al que están unidos R^2 y R^3, bajo la formación de un anillo de 4-7 miembros,

o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 ó 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, alquilo-C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilamino, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilamino, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquil-C_{1-4}-amino, fenilaminocarbonilamino, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi- C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, alquenoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, alquinoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, pirdilcarbonilo o fenilcarbonilo, que en cada caso pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-tio, alquil-C_{1-4}-sulfinilo o alquil-C_{1-4}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza-, tiaza- y diaza-cicloalquilo de 6 a 10 miembros, así como un grupo azabicicloalquilo de 6 a 10 miembros,

un grupo 1-alquil-4-piperidinicarbonilo ó 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metino no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con un átomo de flúor, así como un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como los grupos 1-(alquil-C_{1-6})-4-piperidinilcarbonilo y 4-(alquil-C_{1-6})-1-piperazinilcarbonilo pueden estar sustituidos en el anillo, una a cuatro veces, con grupos alquilo-C_{1-6}, o, eventualmente de forma adicional, una vez con un grupo cicloalquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, ciclo-alquil-C_{3-7}-alquilo-C_{1-3}, fenil-alquilo-C_{1-3}, pindil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-6}-carbonilo, hidroxi, alcoxi-C_{1-6}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})amino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})aminocarbonilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, con un grupo ciclo-alquil-C_{3-7}-carbonilo, azaciclo-alquil-C_{4-7}-carbonilo, diazaciclo-alquil-C_{5-7}-carbonilo u oxazaciclo-alquil-C_{5-7}-carbonilo eventualmente sustituido en el anillo con alquilo C_{1-3}, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar unidos a un átomo de carbono del anillo o a un átomo de nitrógeno del anillo,

pudiendo los radicales fenilo y pindinilo contenidos en los radicales definidos precedentemente para R^4 estar mono-, di- o tri-sustituidos, por su parte, con átomos de halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno,

un radical alquilo-C_{1-4}, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, pindinilo, diazinilo, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, 4-alquil-C_{1-4}-1-piperazinilo ó 4-morfolinilo,

un grupo alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, ciano o aminocarbonilo o también, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, un par de electrones libres,

o, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, también el átomo de flúior, o

R^4, junto con R^5 e Y^1 un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH-, -N(alquilo-C_{1-4})-, -N(alquenilo-C_{3-4})-, -N(alquinilo-C_{3-4})-, -N(ciclo-alquilo-C_{3-7})- o -N(cicloalquil-C_{3-7}-alquilo-C_{1-3})-,

pudiendo un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en uno de los grupos precedentemente mencionados para R^4 estar reemplazado por un radical

protector,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-4} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, el átomo de flúor, un grupo alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-4} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una tercera forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera o segunda forma de realización y

R^1 significa un heterociclo aza, diaza, triaza o tiaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez o dos veces,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están enlazados a través de un átomo de carbono o nitrógeno, o

están enlazados de forma espirocíclica a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, a través de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno o a través de un átomo de carbono y un átomo de azufre,

contienen uno o dos grupos carbonilo contiguos a un átomo de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo ó 1-(alquil-C_{1-4})-pirazolilo, y

en donde un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados

--

precedentemente mencionados puede estar condensado con un anillo de fenilo, naftilo, piridina, diazina, tienilo o quinolina, o con un anillo de 1*H*-quinolin-2-ona eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo metilo,

en donde los grupos fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo ó 1-(alquil-C_{1-4})-pirazolilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo, pirido y diazino pueden esatr mono-, di- o tri-sustituidos en el entramado de carbonos, adicionalmente, con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, alcoxi-C_{1-6}, hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, ciano, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-alquil-C_{1-4}amino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino o alquil-C_{1-4}-carbonilo, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los radicales precedentemente mencionados bajo R^1 o los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contenidos en R^1 pueden ser de cadena lineal o ramificados· cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado, y

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos bajo R^1 pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una cuarta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera o segunda forma de realización y

R^1 significa un heterociclo diaza o triaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están enlazados a través de un átomo de nitrógeno, o

están enlazados de forma espirocíclica a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno,

contienen un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno,

pueden estar sustituidos adicionalmente en un átomo de carbono a través de un grupo

fenilo, y

en donde un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados, precedentemente mencionados, puede estar condensado con un anillo de fenilo, tienilo o quinolina,

en donde los grupos fenilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con halógeno, con grupos metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, acetilamino, acetilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente están sin sustituir o están monosustituidos con un átomo de halógeno, con un grupo metilo o metoxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo mencionados o contenidos en los radicales definidos precedentemente bajo R^1 pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente definidos puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una quinta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera o segunda forma de realización y

R^1 significa un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo,

en donde los heterociclos mencionados precedentemente bajo R^1 pueden estar monosustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con un grupo metoxi,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos bajo R^1 pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus

mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una sexta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, R^1, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta forma de realización y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representa en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, cicloalquilo-C_{3-6}, cicloalquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-4}, hidroxi-alquenilo-C_{3-4}, hidroxi-alquinilo-C_{3-4}, alcoxi-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquilo-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquenilo-C_{3-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquinilo-C_{3-4}, tiohidroxi, alquil-C_{1-4}-tio, amino, alquil-C_{1-4}-amino, alquenil-C_{3-4}-amino, alquinil-C_{3-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, di-(alquenil-C_{3-4})-amino, di-(alquinil-C_{3-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-4}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-4}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-4}, amino-alquenilo-C_{3-4}, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_{3-4}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_{3-4}, amino-alquinilo-C_{3-4}, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_{3-4}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_{3-4}, hidroxicarbonilo, fenilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-4}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, alquenil-C_{3-4}-aminocarbonilo, alquinil-C_{3-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, di-(alquenil-C_{3-4})-aminocarbonilo, di-(alquinil-C_{3-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino, formil-alquenil-C_{3-4}-amino, formil-alquinil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquenil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquinil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonilo, alquenil-C_{2-4}-sulfonilo, alquinil-C_{2-4}-sulfonilo, alquil-C_{1-4}-sulfinilo, alquenil-C_{2-4}-sulfinilo, alquinil-C_{2-4}-sulfinilo, alquil-C_{1-4}-sulfonilamino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquenil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquinil-C_{3-4}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquenil-C_{3-4}-aminosulfonilo, di-(alquenil-C_{3-4})-aminosulfonilo, alquinil-C_{3-4}-aminosulfonilo o di-(alquinil-C_{3-4})-aminosulfonilo,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados para R^a, R^b y R^c pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

los dobles y triples enlaces de los grupos alquenilo-C_{3-4} o alquinilo-C_{3-4} contenidos en los grupos definidos precedentemente para R^a, R^b y R^c están aislados de heteroátomos eventualmente asimismo contenidos en estos grupos,

y todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una séptima forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, R^1, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta forma de realización y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-2}, hidroxi-alquenilo-C_3, hidroxi-alquinilo-C_3, alcoxi-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquilo-C_{1-2}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, alquenil-C_{3-4}-amino, alquinil-C_{3-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, di-(alquenil-C_{3-4})-amino, di-(alquinil-C_{3-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-2}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-2}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-2}, amino-alquenilo-C_3, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_3, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_3, amino-alquinilo-C_3, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_3, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_3, hidroxicarbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonilo, alquil-C_{1-4}-sulfinilo, alquil-C_{1-4}-sulfonilamino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquil-C_{1-4}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo

---

mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados para R^a, R^b y R^c pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

los dobles y triples enlaces de los grupos alquenilo-C_{3-4} o alquinilo-C_{3-4} contenidos en los grupos definidos precedentemente para R^a, R^b y R^c están aislados de heteroátomos eventualmente asimismo contenidos en estos grupos,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una octava forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, R^1, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta forma de realización y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-2}, alcoxi-C_{1-4}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-2}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-2}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-2}, hidroxicarbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino o alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en

cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados para R^a, R^b y R^c pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una novena forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, R^1, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta forma de realización y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q significan en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno

o halógeno, un grupo metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, vinilo, etinilo, ciano, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo metilo o etilo,

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo metilo o etilo,

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro- o trifluoro-metilo, cuando R^c representa un grupo metilo, etilo, vinilo o etinilo y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro- o trifluoro-metilo, cuando R^a representa un grupo metilo, etilo, vinilo o etinilo y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una décima forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena forma de realización, y

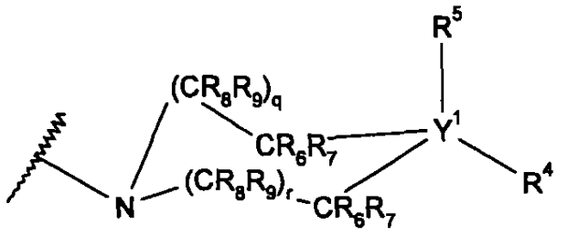
R^2 representa el átomo de hidrógeno, o

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ωpuede estar sustituido con un grupo ciclo-C_{3-7}-alquilo, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-amino, 4-morfolinilo,

en donde los radicales fenilo y pirdinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-amino, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-amino, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 ó 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, alquilo-C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7} o ciclo-alquenilo-C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3} o alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, un grupo amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3},

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo oxaza, *S,S*-dioxotiaza y diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros, y un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos, una o dos veces, con grupos hidroxi, alquilo-C_{1-3} o hidroxi-alquilo-C_{1-3}, o una vez con un grupo bencilo, ciclo-alquilo-C_{3-6}, hidroxiciclo-alquilo-C_{3-6},

ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-carbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxi, alcoxi-C_{1-4}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, alcoxi-C_{1-3}-carbonilo, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxicarbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-sulfonilo, ciclo-alquil-C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3},

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo-C_{1-3} o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, también un par de electrones libres,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-3} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, un grupo amino, alquil-C_{1-3}-amino o di-(alquil-C_{1-3})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-3} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una undécima forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la

primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena forma de realización, y

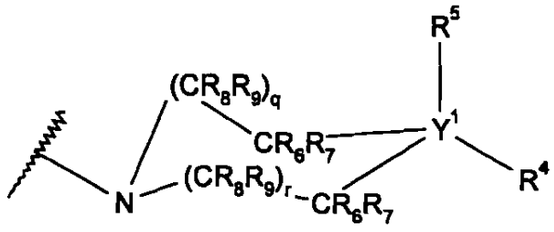
R^2 representa el átomo de hidrógeno, o

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclo-C_{3-7}-alquilo, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-amino, 4-morfolinilo,

en donde los radicales fenilo y piridinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-amino, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-amino, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 ó 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-alquilamino, alquilo-C_{1-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo, pindinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-

amino-alquilo-C_{1-3},

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo oxaza- y diaza-cicloalquilo de 6 a 7 miembros y un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sutituidos una o varias veces, por ejemplo una a tres veces, con grupos alquilo-C_{1-3}, o una vez con un grupo bencilo, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-carbonilo, hidroxi, alcoxi-C_{1-4}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonilo, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o alquil-C_{1-3}-sulfonilo,

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo-C_{1-3} o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, también un par de electrones libres,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-3} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, un grupo alquil-C_{1-3}amino o di-(alquil-C_{1-3})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-3} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser

iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una duodécima forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena forma de realización, y

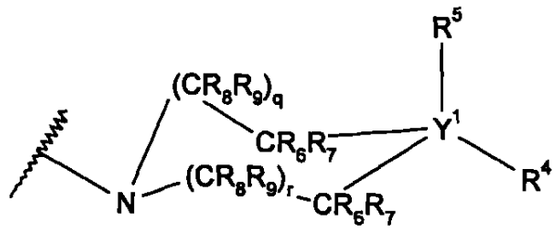
R^2 representa el átomo de hidrógeno, o

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino,

en donde los grupos fenilo y fenilmetilo precedentemente mencionados pueden estar mono- o di-sustituidos adicionalmente en un átomo de carbono aromático con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3} o di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 ó 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-alquilamino, alquilo C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo C_{3-7} o ciclo-alquenilo C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, un grupo amino-alquilo C_{2-7}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{2-7}, di-(alquil C_{1-4}-amino)-alquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo fenilo o pindilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con

un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 6 a 7 miembros, un grupo *S,S*-dioxotiaza y diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros, y un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos una o dos veces con un un grupo hidroxi, alquilo-C_{1-3} o hidroxi-alquilo-C_{1-3}, con un grupo bencilo, ciclo-alquilo-C_{3-6}, hidroxi-cicloalquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, ciclo-alquil-C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3},

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, también un par de electrones libres,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-3} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, un grupo alquil-C_{1-3}-amino o di-(alquil-C_{1-3})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-3} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una decimotercera forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena forma de

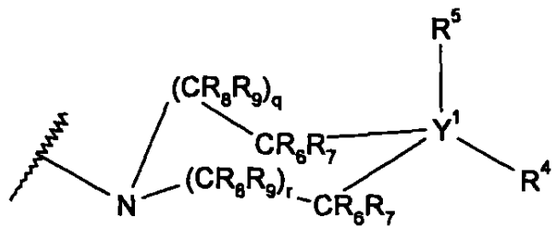
realización, y

R^2 representa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino,

en donde los grupos fenilo y fenilmetilo precedentemente mencionados pueden estar sustituidos en un átomo de carbono aromático con un grupo amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3} o di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3},

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

R^6 y R^7 en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino,

R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno, y

(a) Y^1 el átomo de carbono,

q y r los números 0 ó 1,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metilo o metoxi,

un grupo hidroxi, 2-dietilamino-etilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, 2-hidroxicarbonil-pirrolidin-1-ilo, 2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-amino-4-metil-piperidin-1-ilo, 2-hidroxicarbonil-piperidin-1-ilo, 2-metoxicarbonil-piperidin-1-ilo, 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo, 4-(1-hidroxiciclopropil)-piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-metilamino-piperidin-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-etil-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidin-1-ilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 3-metilamino-piperidin-1-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 3-hidroxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxicarbonilmetil-piperidin-1-ilo, 4-etoxicarbonilmetil-piperidin-1-ilo, perhidro-azepin-1-ilo, perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo,

pipendin-4-ilo, 1-etilpipendın-4-ılo, 1-(2-hidroxietıl)-piperidin-4-ılo, 1-ciclopropıl-pıpendın-4-ilo, 1-cıclopropılmetil-pıpendin-4-ilo, 1-metilsulfonıl-piperidin-4-ilo, 1-etılsulfonıl-pıperidın-4-ılo, 1-ısopropilsulfonil-piperidın-4-ılo, 1-ciclopropılsulfonil-pıperidin-4-ılo, 4-hıdroxı-1-metılsulfonıl-pıperidın-4-ılo, 1-aminosulfonil-pipendın-4-ilo, 1-(metılaminosulfonil)-pıperidın-4-ılo, 1-(dimetılaminosulfonıl)-pıperidın-4-ilo, 1-hıdroxicarbonilmetil-pipendin-4-ilo, 1-etoxicarbonılmetıl-pıpendin-4-ılo, 1-(2-hıdroxicarboniletil)-pipendın-4-ılo, 1-(2-etoxicarboniletil)-piperidın-4-ilo, 1-(3-hıdroxıcarbonil-propionil)-pıperidın-4-ılo, 1-(3-etoxıcarbonıl-propionil)-piperidın-4-ilo, 1-(hidroxicarbamoıl-metıl)-piperidın-4-ilo, 1-(hidroxi-metıl-carbamoıl-metıl)-pıperidin-4-ılo, 1-(metoxıarbamoıl-metıl)-piperidin-4-ilo, 1-oxalil-pipendin-4-ilo, 1-etoxıoxalıl-pıperidin-4-ılo, piperazin-1-ilo, 4-metıl-piperazın-1-ilo, 4-cıclopropılmetil-pıperazın-1-ilo, 4-etıl-pıperazın-1-ılo, 4-(2-hıdroxietıl)-pıperazın-1-ilo, 4-ciclopropıl-pıperazın-1-ılo, 4-metılsulfonıl-piperazın-1-ılo, 4-amınosulfonil-pıperazın-1-ilo, 4-(metılaminosulfonıl)-piperazın-1-ilo, 4-(dimetilaminosulfonıl)-pıperazın-1-ilo, 4-hidroxıcarbonılmetil-piperazin-1-ılo, 4-etoxicarbonılmetıl-pıperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxicarboniletil)-piperazın-1-ilo, 4-(2-etoxıcarboniletıl)-piperazın-1-ılo, 4-(3-hıdroxıcarbonil-propionıl)-pıperazın-1-ilo, 4-(3-etoxıcarbonıl-propionıl)-pıperazın-1-ılo, 4-(hidroxıcarbamoıl)-metil-piperazın-1-ilo, 4-(hidroxı-metıl-carbamoıl)-metıl-piperazın-1-ilo, 4-(metoxıcarbamoil)-metil-piperazın-1-ilo, 1,2-dımetil-pıperazın-1-ilo, 3-metil-piperazın-1-ilo, 3,4,5-trımetil-piperazin-1-ilo, 3,5-dımetıl-pıperazin-1-ılo, 3,3,4-trımetıl-piperazın-1-ılo, 3,3-dimetıl-piperazın-1-ilo, 3,3,4,5,5-pentametil-pıperazin-1-ilo, 3,3,5,5-tetrametıl-piperazın-1-ılo, 3,3,3-trifluoro-2-oxo-propıl)-piperazin-1-ılo, morfolin-4-ılo, 1,1-dıoxo-1λ^6-tıomorfolın-4-ılo, tetrahidropıran-4-ılo, 4,4-difluoro-pıperidin-1-ılo, 8-metıl-8-aza-bıcıclo[3.2.1]oct-3-ılo, 8-aza-biciclo[3.2 1]oct-3-ilo, azetidın-1-ılo, 1-(metoxicarbonılmetil)-pipendin-4-ılo, 1-(etoxicarbonilmetıl)-pıpendın-4-ılo, 4-(etoxicarbonılmetil)-piperazin-1-ilo, 1-hıdroxicarbonılmetıl-piperidin-4-ılo ó 4-hıdroxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, y

R^5 un átomo de hidrógeno, o

(b) Y^1 un átomo de nitrógeno,

q y r los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, pirıdınılo o pirımidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metılo o metoxı,

un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-hidroxicarbonilmetil-ciclohexilo, 4-etoxicarbonilmetil-ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 2-dietilamino-propilo, 1-quinuclidin-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 1-piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, 1-aminosulfonil-piperidin-4-ilo, 1-(metilaminosulfonil)-piperidin-4-ilo, 1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-4-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxicarboniletil)-piperidin-4-ilo, 1-(2-etoxicarboniletil)-piperidin-4-ilo, 1-(3-hidroxicarbonil-propionil)-piperidin-4-ilo, 1-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperidin-4-ilo, 1-(hidroxicarbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-(hidroxi-metil-carbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-(metoxicarbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo ó 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo y

R^5 representa un par de electrones libres,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una decimocuarta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

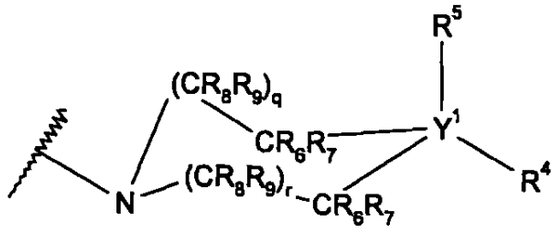
A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena forma de realización, y

R^2 representa un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino,

en donde los grupos fenilo y fenilmetilo precedentemente mencionados pueden estar sustituidos en un átomo de carbono aromático con un grupo amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3} o di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3},

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

R^6 y R^7 en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino,

R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno, y

(a) Y^1 el átomo de carbono,

q y r los números 0 ó 1,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metilo o metoxi,

un grupo hidroxi, 2-dietilamino-etilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-metilamino-piperidin-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 3-metilamino-piperidin-1-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, perhidro-azepin-1-ilo, perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 1,2-dimetil-piperazin-1-ilo, 3-metil-piperazin-1-ilo, 3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilo, 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, 3,3,4,5,5-pentametil-piperazin-1-ilo, 3,3,5,5-tetrametil-piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3 2.1]oct-3-ilo, 8-aza-biciclo[3 2.1]oct-3-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-pipendin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo ó 4-hidroxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, y

R^5 un átomo de hidrógeno, o

(b) Y^1 un átomo de nitrógeno,

q y r los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metilo o metoxi,

un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-dietilamino-propilo, 1-quinuclidin-3-ilo, 1-piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-pipendin-4-ilo,1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo ó 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo y

R^5 representa un par de electrones libres,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus

sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una decimoquinta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

D, E, G, M, Q, R^1, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima o décimotercera forma de realización y

A y X representan en cada caso un átomo de oxígeno,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una decimosexta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A y X representan en cada caso un átomo de oxígeno,

R^1 significa un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-nafti[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo,

y R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado precedentemente en la primera o segunda forma de realización,

en donde los heterociclos mencionados precedentemente bajo R^1 pueden estar monosustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con un grupo metoxi,

y en donde todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos bajo R1 y las partes de la molécula pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

y en donde en estas y en todas las formas de realización precedentemente mencionadas se les otorga una extraordinaria importancia en cada caso a los compuestos en los que

D y E representan en cada caso un grupo metino,

G representa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M representa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q representa un grupo metino sustituido con el grupo R^c y

R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-2}, hidroxi-alquenilo-C_3, hidroxi-alquinilo-C_3, alcoxi-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquilo-C_{1-2}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, alquenil-C_{3-4}-amino, alquinil-

C_{3-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, di-(alquenil-C_{3-4})-amino, di-(alquinil-C_{3-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-2}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-2}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-2}, amino-alquenilo-C_3, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_3, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_3, amino-alquinilo-C_3, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_3, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_3, hidroxicarbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonilo, alquil-C_{1-4}-sulfinilo, alquil-C_{1-4}-sulfonilamino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquil-C_{1-4}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo,

en donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en las definiciones de los radicales R^a, R^b y R^c pueden ser de cadena lineal o ramificados; cada grupo metino contenido en estos radicales puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, y

los dobles y triples enlaces de los grupos alquenilo-C_{3-4} o alquinilo-C_{3-4} contenidos en los grupos definidos precedentemente para R^a, R^b y R^c están aislados de heteroátomos eventualmente asimismo contenidos en estos grupos,

se les otorga una muy particular extraordinaria importancia a los compuestos, en los que

D y E representan en cada caso un grupo metino,

G representa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M representa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q representa un grupo metino sustituido con el grupo R^c y

R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-2}, alcoxi-C_{1-4}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-2}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-2}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-2}, hidroxicarbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino o alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino,

en donde los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en las definiciones de los radicales R^a, R^b y Rc pueden ser de cadena lineal o ramificados y cada grupo metino contenido en estos radicales puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

y

se les otorga una muy particular extraordinaria importancia a los compuestos, en los que

D y E representan en cada caso un grupo metino,

G representa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,
M representa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,
Q representa un grupo metino sustituido con el grupo R^c y
R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, vinilo, etinilo, ciano, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,
sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una decimoséptima forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que
A y X significan en cada caso un átomo de oxígeno,
R^1 está definido como precedentemente bajo la quinta forma de realización,
D y E representan en cada caso un grupo metino,
G representa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,
M representa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,
Q representa un grupo metino sustituido con el grupo R^c y
R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, vinilo, etinilo, ciano, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,
y en donde en estas y en todas las formas de realización precedentemente mencionadas se les otorga una extraordinaria importancia en cada caso a los compuestos en los que
R^2 y R^3 están definidos como precedentemente bajo la décima o undécima forma de realización,
se les otorga una particular extraordinaria importancia a los compuestos, en los que R^2 y R^3 están definidos como precedentemente bajo la duodécima forma de realización,
y se les otorga una muy particular extraordinaria importancia a los compuestos, en los que R^2 y R^3 están definidos como precedentemente en la decimotercera forma de realización,
sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

Una decimoctava forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que
A y X significan en cada caso un átomo de oxígeno,
D y E significan en cada caso un grupo metino,
G significa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,
M significa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q significa un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-3}, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,

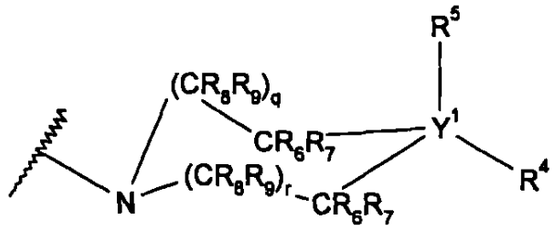
R^1 significa un heterociclo diaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez, enlazado con el anillo de piperidina en la fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno,

en donde el heterociclo precedentemente mencionado contiene un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno y el grupo carbonilo está enlazado preferiblemente con dos átomos de nitrógeno, así como

el doble enlace olefínico del heterociclo está condensado con un anillo de fenilo o tienilo y los anillos de fenilo y tienilo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de halógeno, con grupos metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente está monosustituido con un átomo de halógeno, con un grupo metilo o metoxi,

y para R^1 se puede mencionar, por ejemplo, un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo, que en un átomo de carbono insaturado de la parte aromática o heteroaromática está mono-, di- o tri-sustituido con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente no está sustituido,

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan los números 0, 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 1, 2 ó 3,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, significa los números 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 2 ó 3,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-alquilamino, alquilo C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, un grupo amino-alquilo C_{2-7}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{2-7}, di-(alquil C_{1-4}-amino)-alquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo fenilo o pirídilo, que en cada caso puede estar sustituido con un átomo de halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo o *S,S*-dioxotiaza de 5 a 7 miembros y un grupo diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están unidos a Y^1 en la fórmula (II) a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono y

con uno o dos grupos hidroxi, alquilo-C_{1-3} o hidroxi-alquilo-C_{1-3}, con un grupo ciclo-alquilo-C_{3-6}, hidroxi-cicloalquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, ciclo-alquil-C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3},

R^5 significa un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libres, y

R^6, R^7, R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Una decimonovena forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que

A y X significan en cada caso un átomo de oxígeno,

D y E significan en cada caso un grupo metino,

G significa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M significa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q significa un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-3}, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,

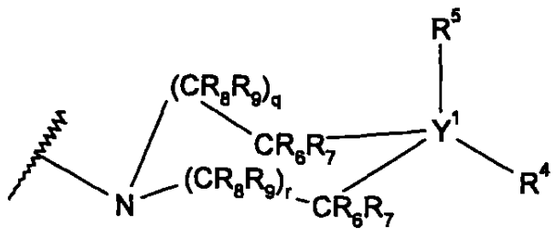
R^1 significa un heterociclo diaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez, enlazado con el anillo de piperidina en la fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno,

en donde el heterociclo precedentemente mencionado contiene un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno y el grupo carbonilo está enlazado preferiblemente con dos átomos de nitrógeno, así como

el doble enlace olefínico del heterociclo está condensado con un anillo de fenilo o tienilo y los anillos de fenilo y tienilo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de halógeno, con grupos metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente está monosustituido con un átomo de halógeno, con un grupo metilo o metoxi,

y para R^1 se puede mencionar, por ejemplo, un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-nafti[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo, que en un átomo de carbono insaturado de la parte aromática o heteroaromática está mono-, di- o tri-sustituido con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente no está sustituido,

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan los números 0, 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 1, 2 ó 3,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, significa los números 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 2 ó 3,

R^4 significa el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-alquilamino, alquilo-C_{1-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo o piridilo, que en cada caso puede estar sustituido con un átomo de halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 5 a 7 miembros y de un grupo diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están unidos a Y^1 en la fórmula (II) a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono y

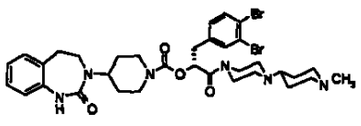
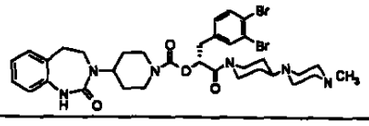
pueden estar sustituidos con un grupo alquilo-C_{1-3}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino,

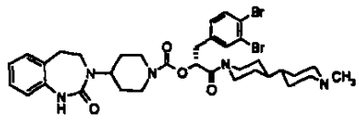
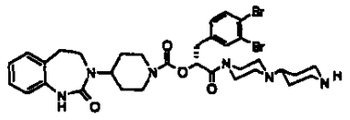
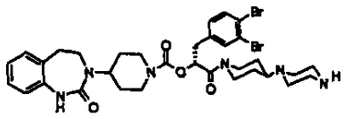
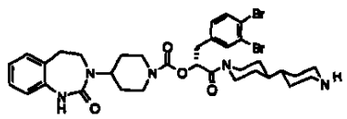
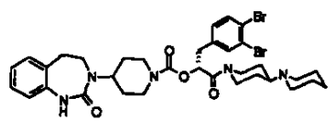
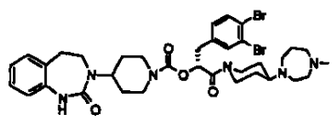
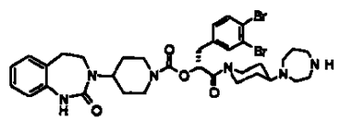
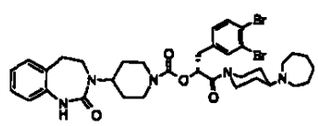
R^5 significa un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libres, y

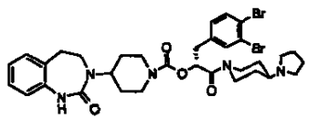
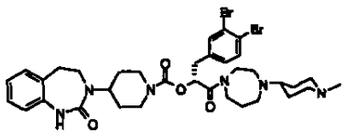
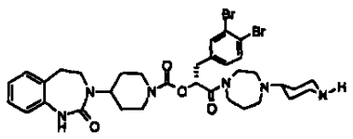
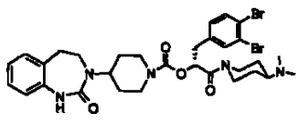
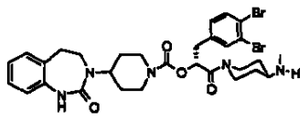
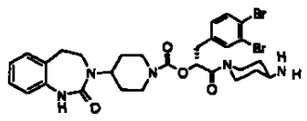
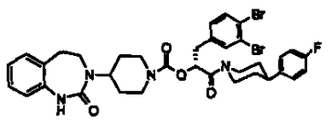
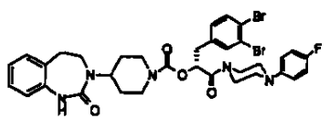
R^6, R^7, R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

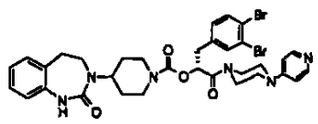
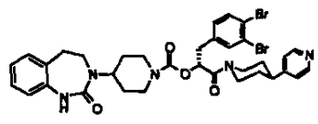
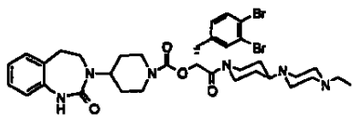
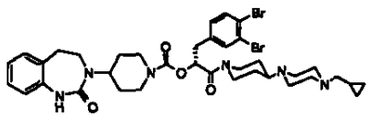
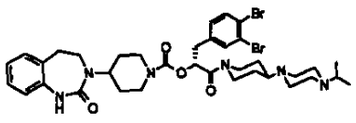
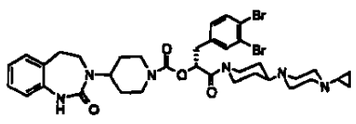
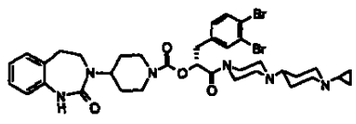
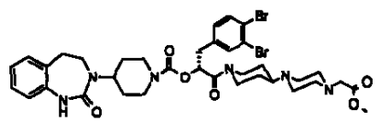
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

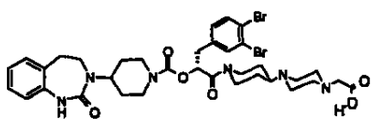
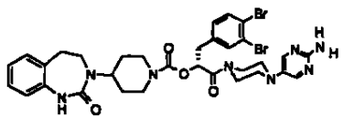
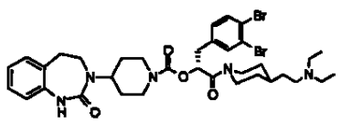
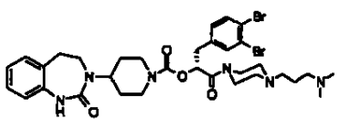
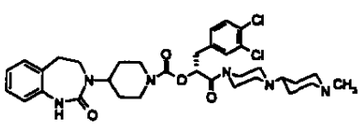
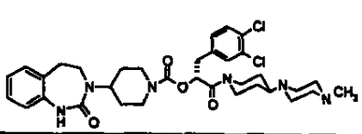
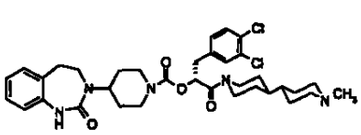
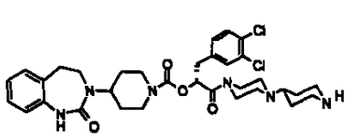
Como compuestos de la fórmula general (I) anterior muy particularmente preferidos se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes compuestos

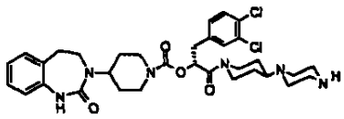
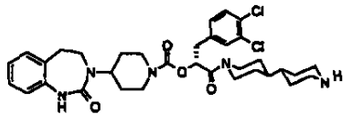
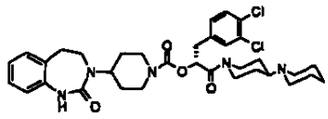
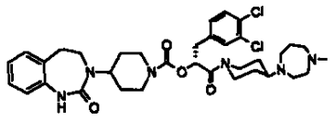
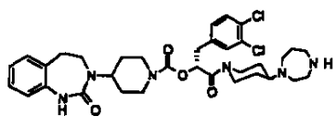
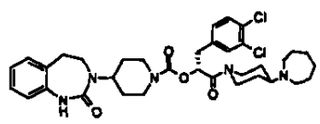
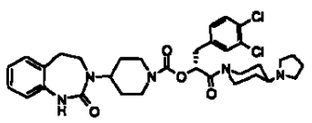
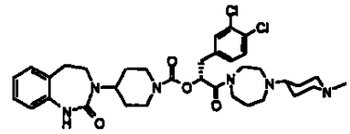
	Estructura	Nombre
(1)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(2)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

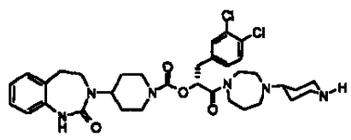
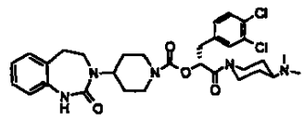
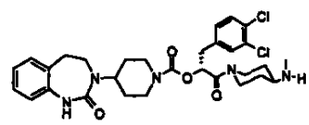
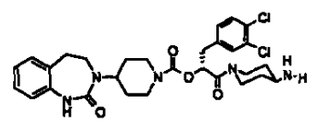
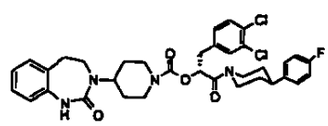
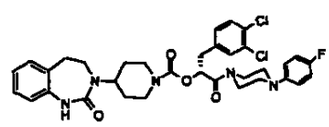
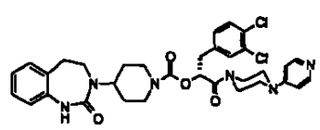
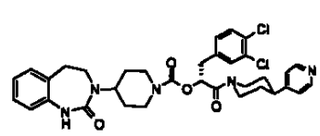
	Estructura	Nombre
(3)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(4)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(5)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(6)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(7)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(8)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(9)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(10)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

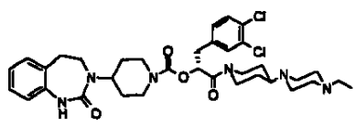
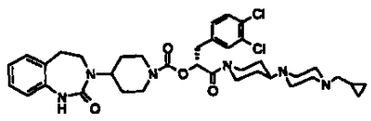
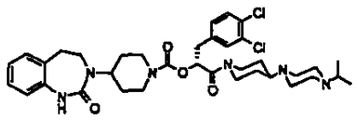
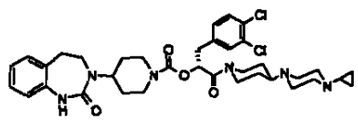
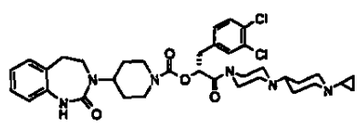
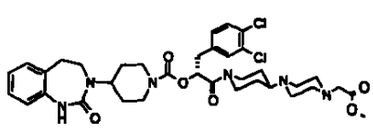
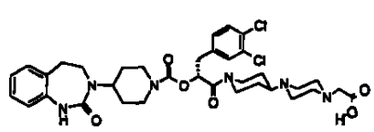
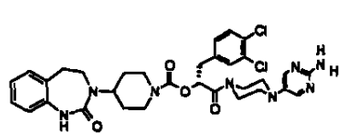
	Estructura	Nombre
(11)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(12)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(13)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(14)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(15)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(16)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(17)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(18)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

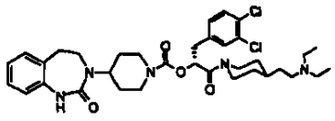
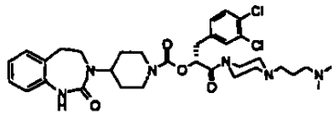
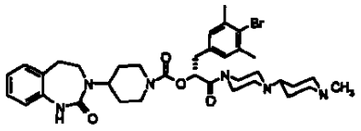
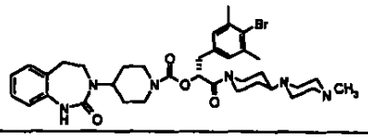
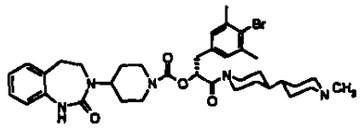
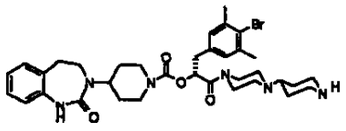
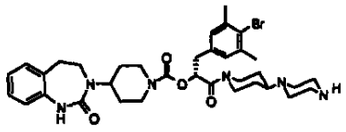
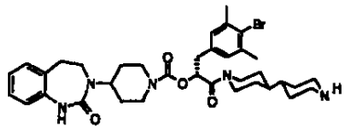
	Estructura	Nombre
(19)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-pirdin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(20)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipirdinil-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(21)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(22)		Éster (R)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(23)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(24)		Éster (R)-2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(25)		Éster (R)-2-[4-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(26)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

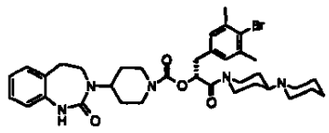
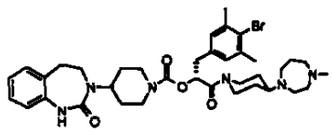
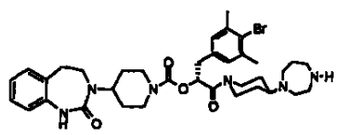
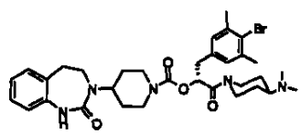
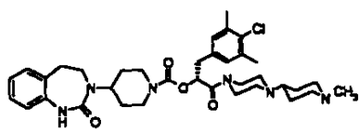
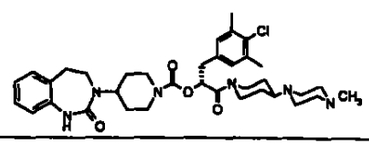
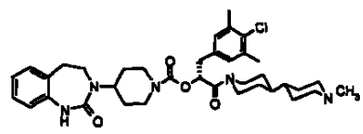
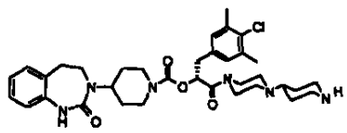
	Estructura	Nombre
(27)		Éster (R)-2-[4-(4-carboxietil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(28)		Éster (R)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(29)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(2-dietilamino-etil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(30)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(31)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(32)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(33)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(34)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

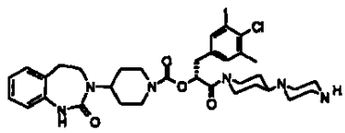
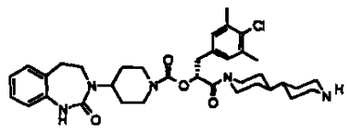
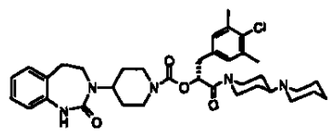
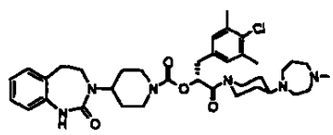
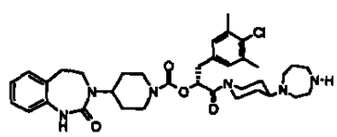
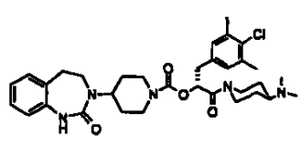
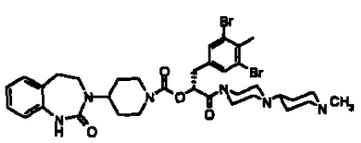
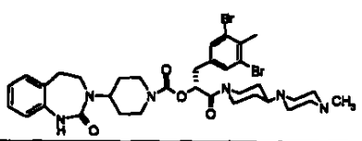
	Estructura	Nombre
(35)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(36)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(37)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(38)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(39)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(40)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-azepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(41)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(42)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

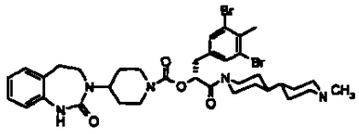
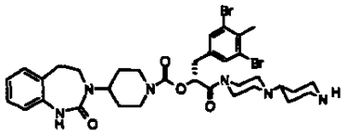
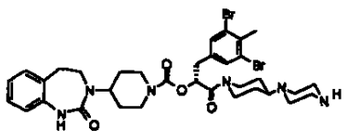
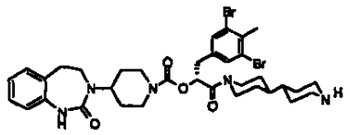
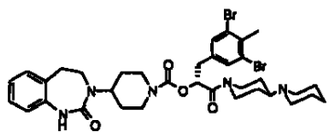
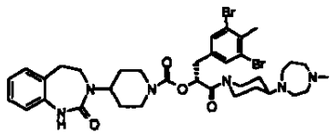
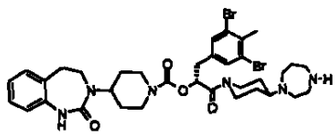
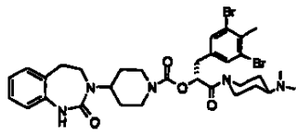
	Estructura	Nombre
(43)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(44)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(45)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(46)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(47)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(48)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(49)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-pindin-4-il-piperazin-1-il)-etilico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(50)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-4,4'-bipiridinil-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

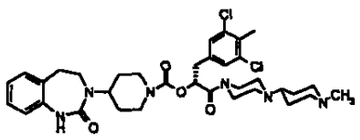
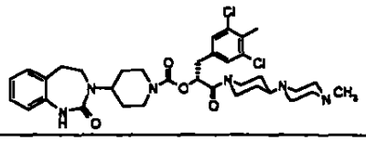
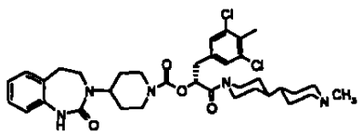
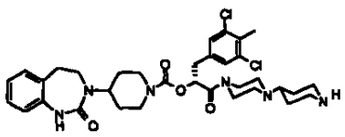
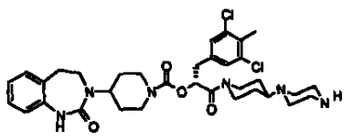
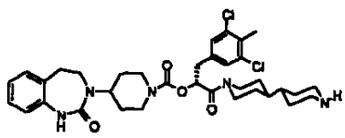
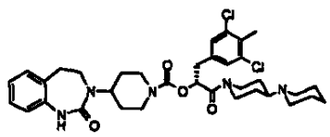
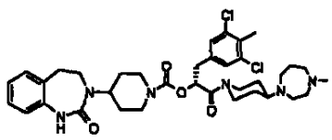
	Estructura	Nombre
(51)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(52)		Éster (R)-2-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(53)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(54)		Éster (R)-2-[4-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(55)		Éster (R)-2-[4-(1-ciclopropil-pipendin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(56)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(57)		Éster (R)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(58)		Éster (R)-2-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)- piperidin-1-carboxílico

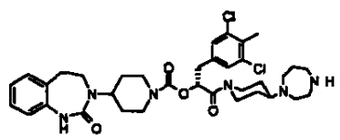
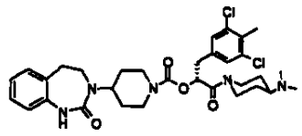
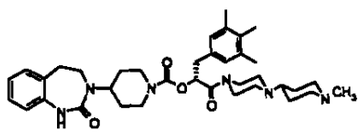
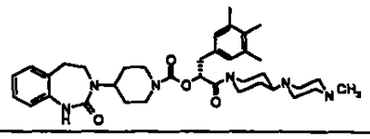
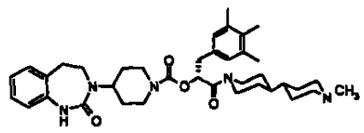
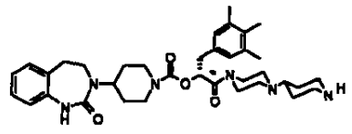
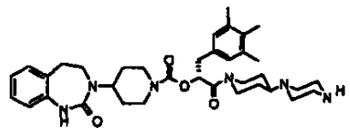
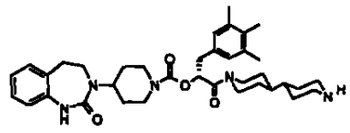
	Estructura	Nombre
(59)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(2-dietilamino-etil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(60)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(61)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(62)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(63)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(64)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(65)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(66)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

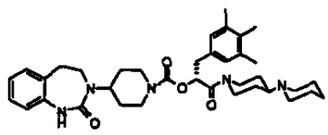
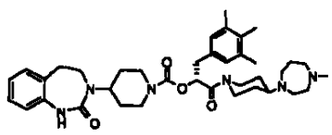
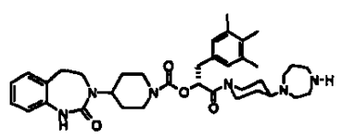
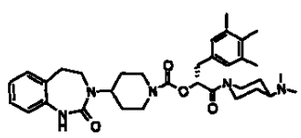
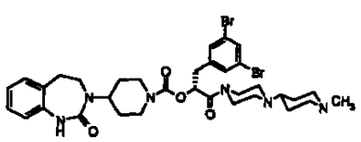
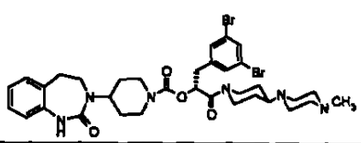
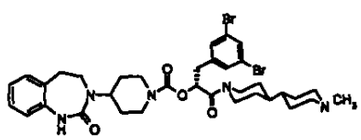
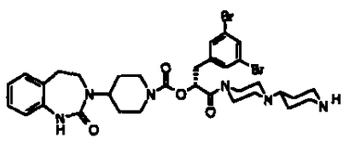
	Estructura	Nombre
(67)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(68)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(69)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(70)		Éster (R)-1-(4-bromo-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(71)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(72)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(73)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(74)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-pipendin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

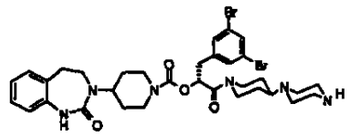
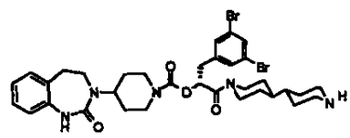
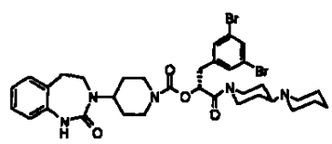
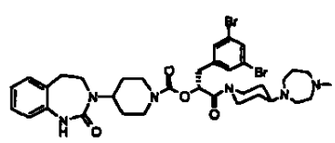
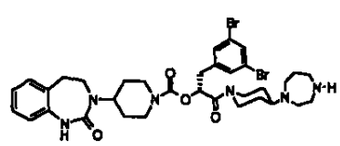
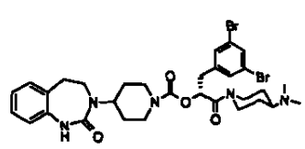
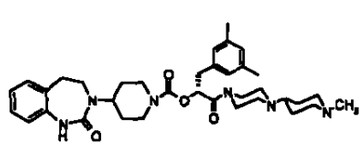
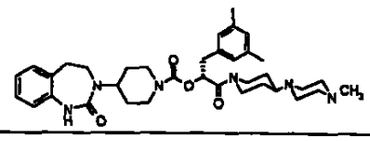
	Estructura	Nombre
(75)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(76)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(77)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(78)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(79)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(80)		Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(81)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(82)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

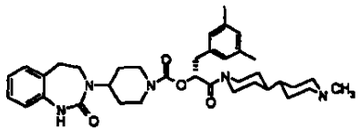
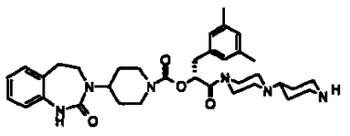
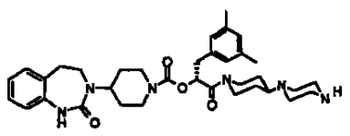
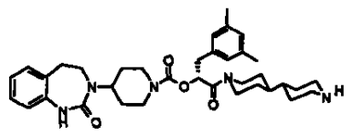
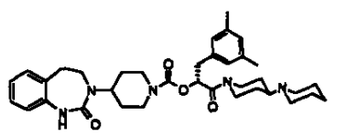
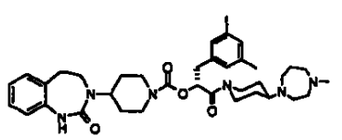
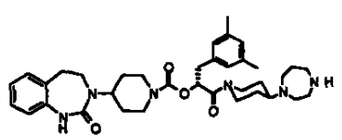
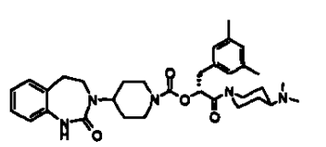
	Estructura	Nombre
(83)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(84)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(85)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(86)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(87)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(88)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(89)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(90)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

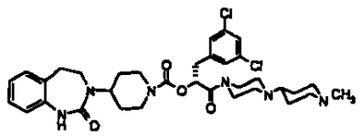
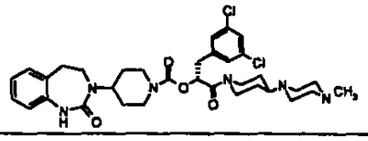
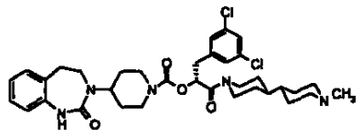
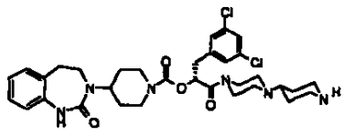
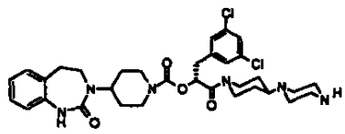
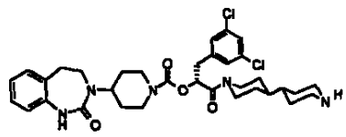
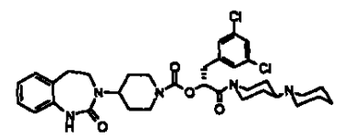
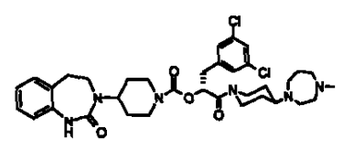
	Estructura	Nombre
(91)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(92)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(93)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(94)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(95)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(96)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(97)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(98)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

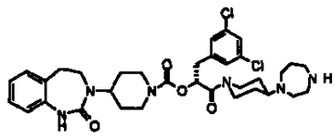
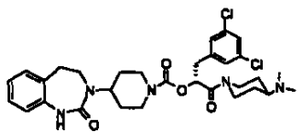
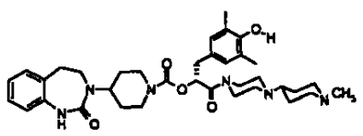
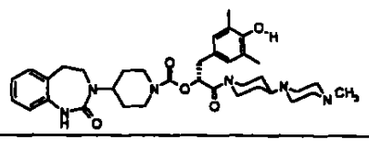
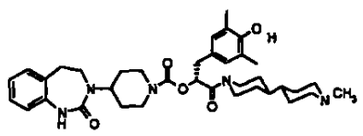
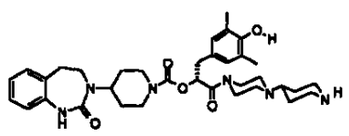
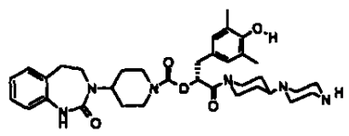
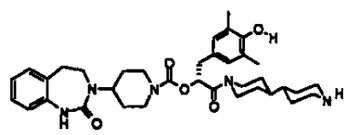
	Estructura	Nombre
(99)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(100)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-metil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(101)		Éster (R)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(102)		Éster (R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(103)		Éster (R)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(104)		Éster (R)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(105)		Éster (R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(106)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-oxo-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

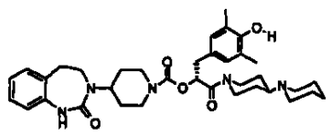
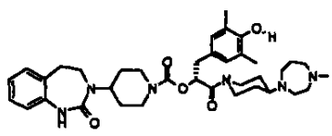
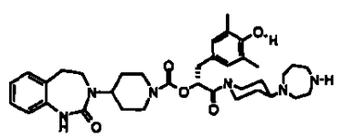
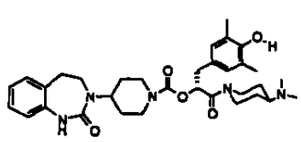
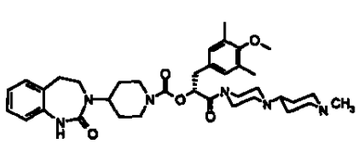
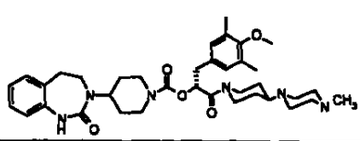
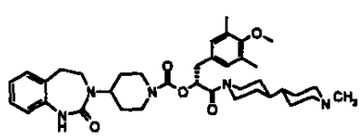
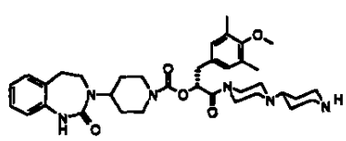
	Estructura	Nombre
(107)		Éster (R)-2-1,4'-bipipendinil-1'-il-2-oxo-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(108)		Éster (R)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(109)		Éster (R)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(110)		Éster (R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(111)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(112)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(113)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(114)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

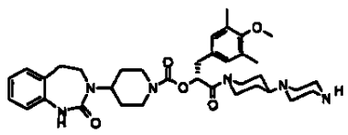
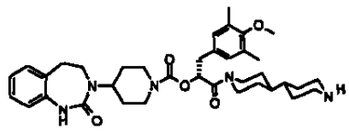
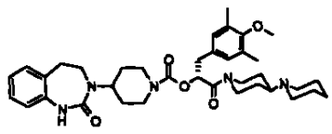
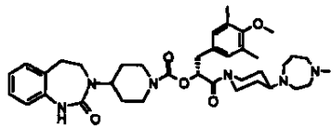
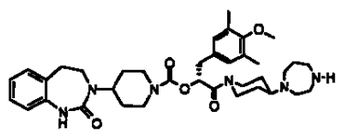
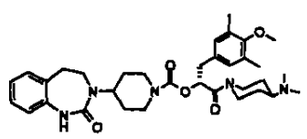
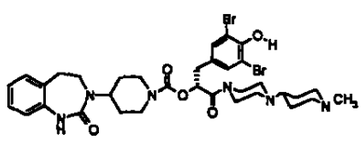
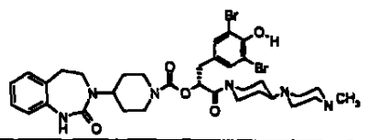
	Estructura	Nombre
(115)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(116)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(117)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(118)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(119)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(120)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(121)		Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(122)		Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

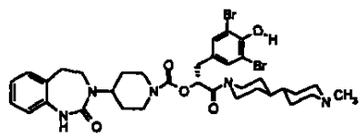
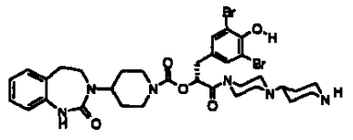
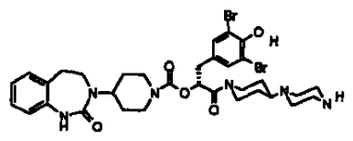
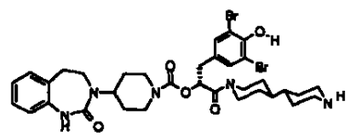
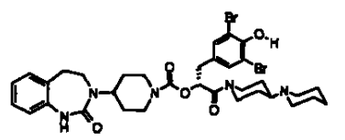
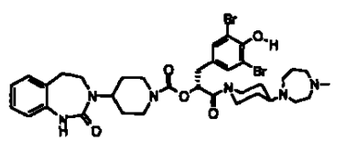
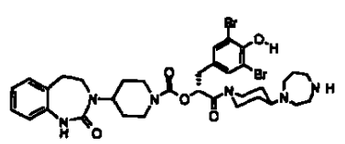
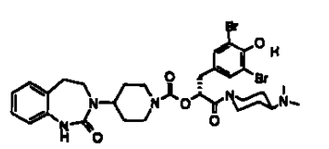
	Estructura	Nombre
(123)		Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(124)		Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(125)		Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(126)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(127)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(128)		Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(129)		Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(130)		Éster (R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

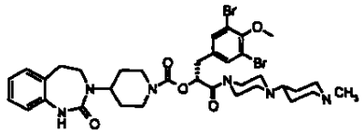
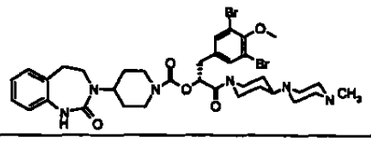
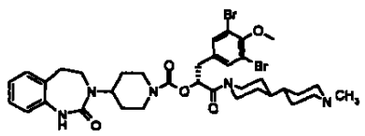
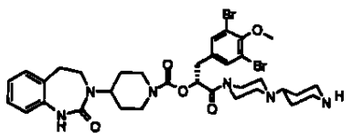
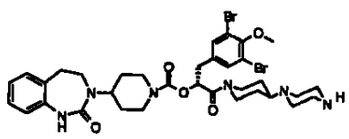
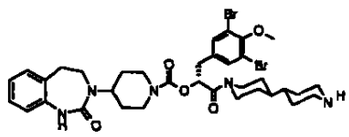
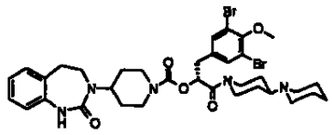
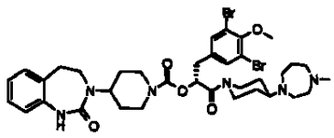
	Estructura	Nombre
(131)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(132)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(133)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(134)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(135)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(136)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(137)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(138)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

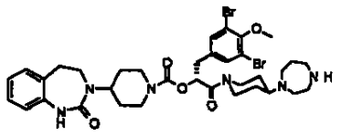
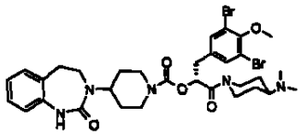
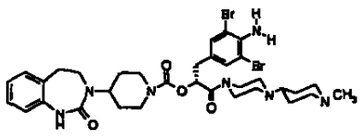
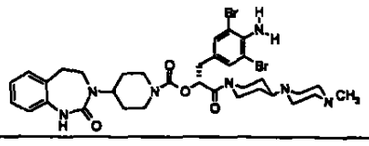
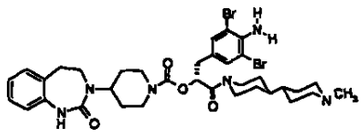
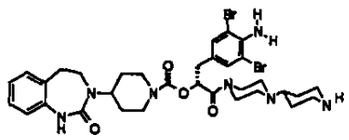
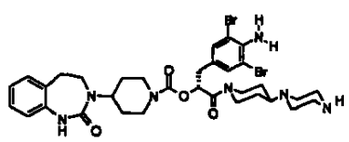
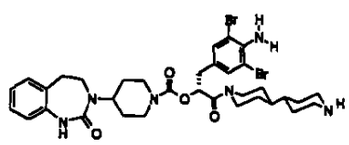
	Estructura	Nombre
(139)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(140)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(141)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(142)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(143)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(144)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(145)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(146)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

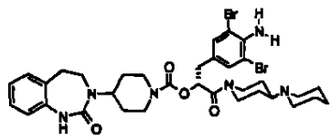
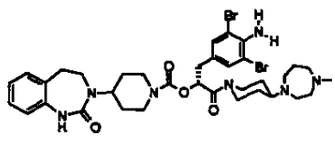
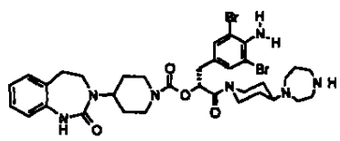
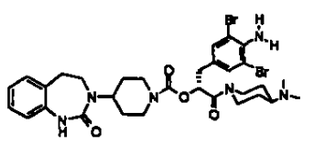
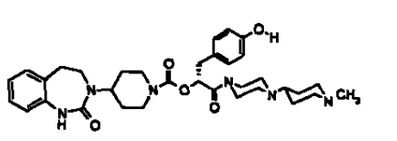
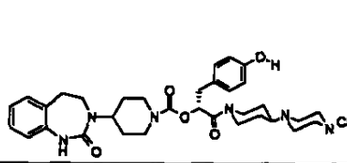
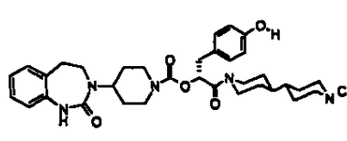
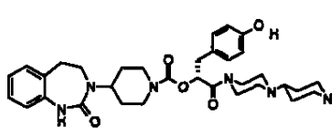
	Estructura	Nombre
(147)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(148)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(149)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(150)		Éster (R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(151)		Éster (R)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(152)		Éster (R)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(153)		Éster (R)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(154)		Éster (R)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

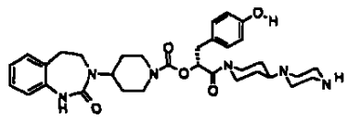
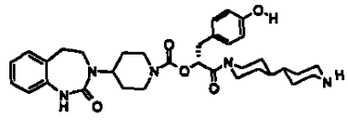
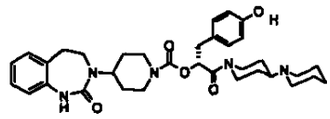
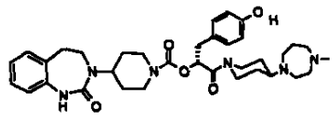
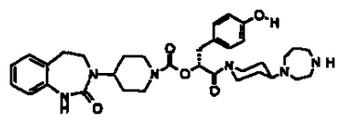
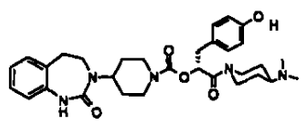
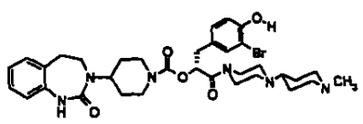
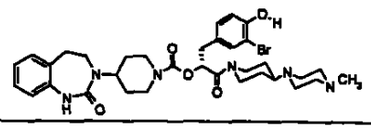
	Estructura	Nombre
(155)		Éster (R)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(156)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(157)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(158)		Éster (R)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(159)		Éster (R)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(160)		Éster (R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(4-metoxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(161)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(162)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

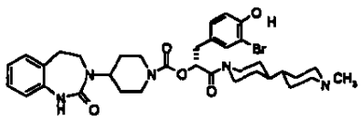
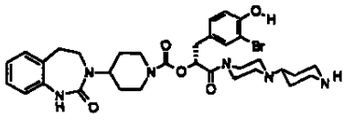
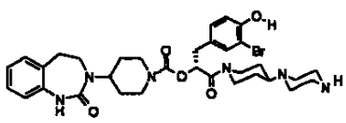
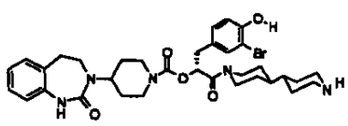
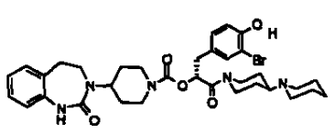
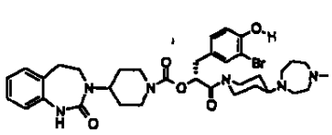
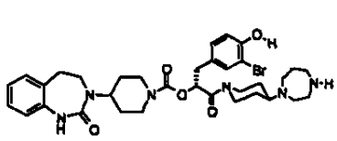
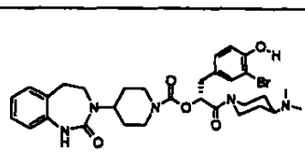
	Estructura	Nombre
(163)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(164)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(165)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(166)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(167)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(168)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(169)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(170)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

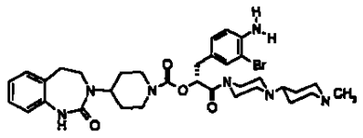
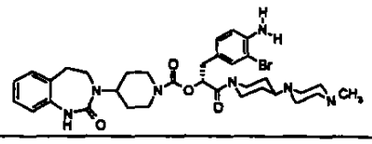
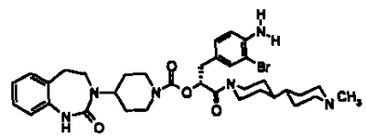
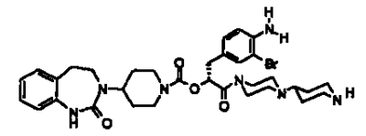
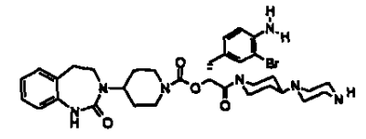
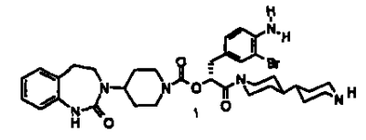
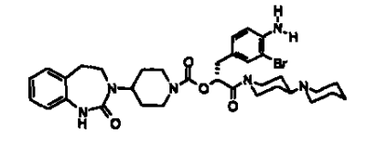
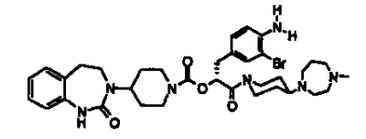
	Estructura	Nombre
(171)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(172)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(173)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(174)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(175)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(176)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(177)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(178)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

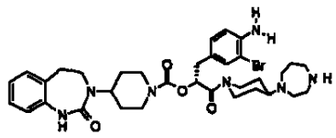
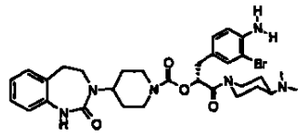
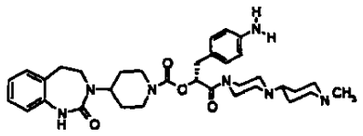
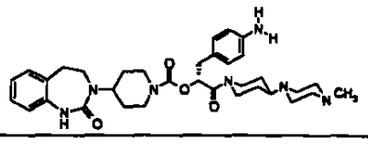
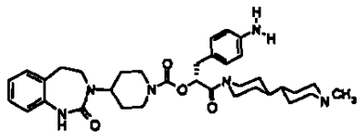
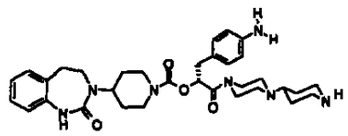
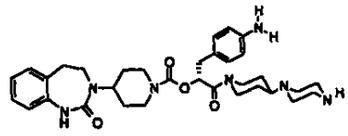
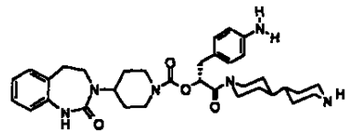
	Estructura	Nombre
(179)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(180)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-metoxi-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(181)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(182)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(183)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(184)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(185)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(186)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-oxo-etilico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

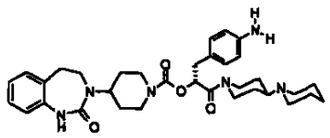
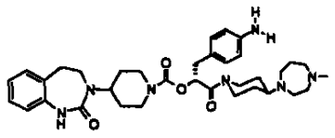
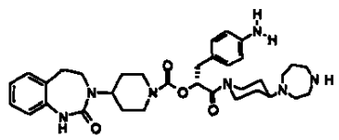
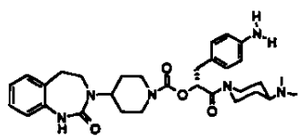
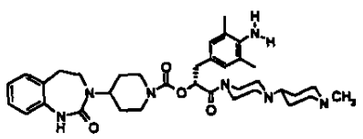
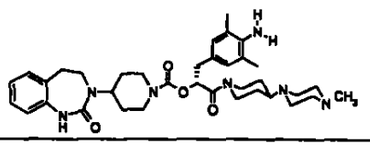
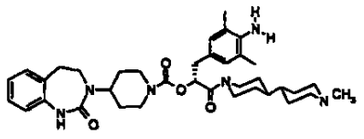
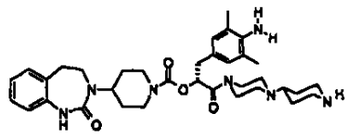
	Estructura	Nombre
(187)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(188)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(189)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(190)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dibromo-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(191)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(192)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(193)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(194)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

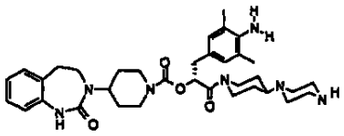
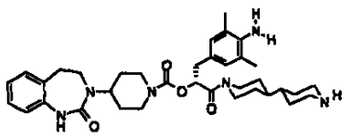
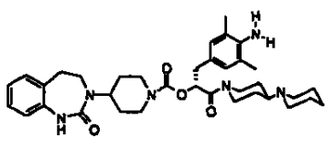
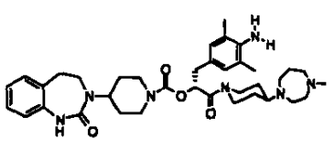
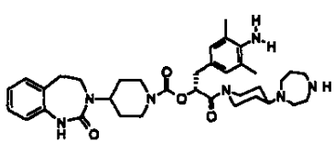
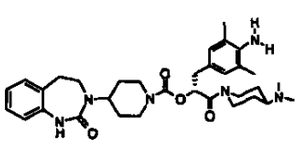
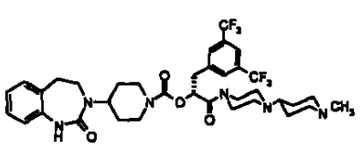
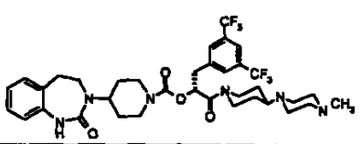
	Estructura	Nombre
(195)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(196)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(197)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(198)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(199)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(200)		Éster (R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(201)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(202)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

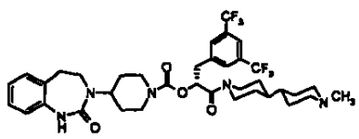
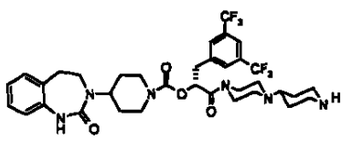
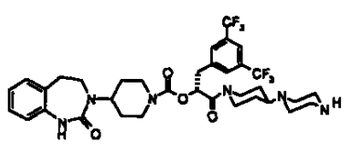
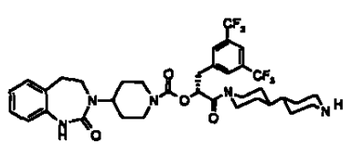
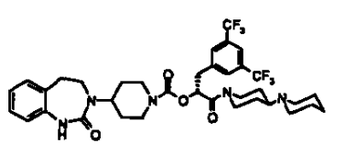
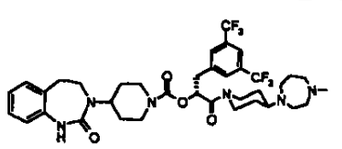
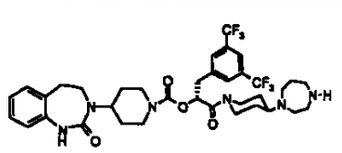
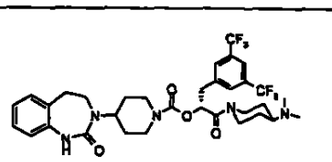
	Estructura	Nombre
(203)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(204)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(205)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-pipendin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(206)		Éster (R)-2-4,4'-bipipendinil-1-il-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(207)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(208)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(209)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-pipendin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(210)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

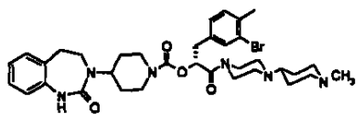
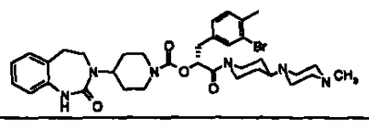
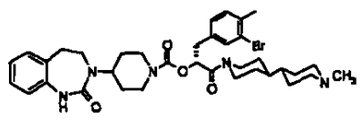
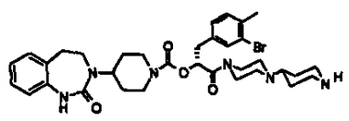
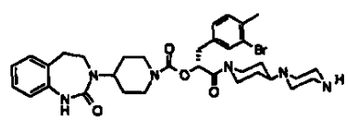
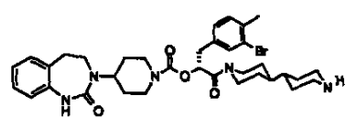
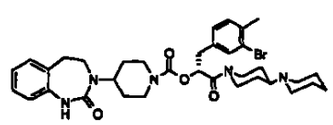
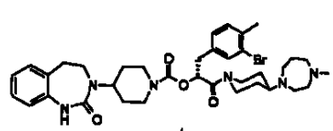
	Estructura	Nombre
(211)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(212)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(213)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(214)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(215)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(216)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(217)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(218)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

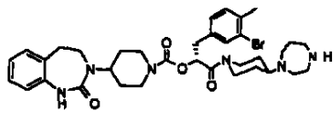
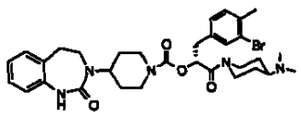
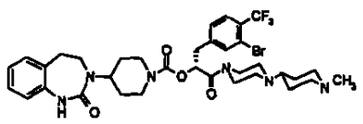
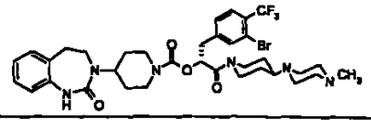
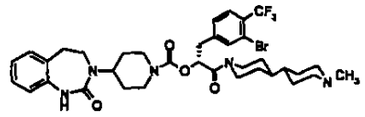
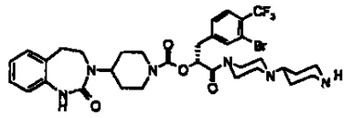
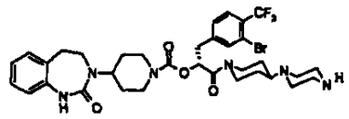
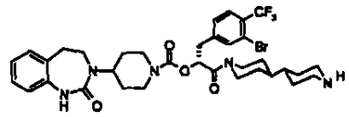
	Estructura	Nombre
(219)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-pipendin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(220)		Éster (R)-1-(4-amino-3-bromo-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(221)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(222)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(223)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(224)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(225)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(226)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

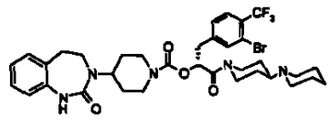
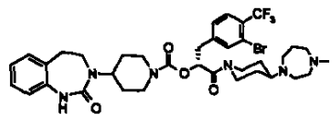
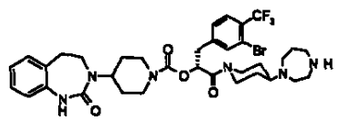
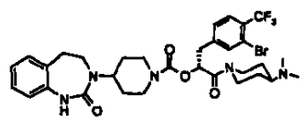
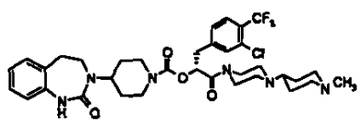
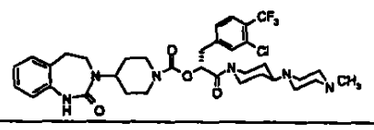
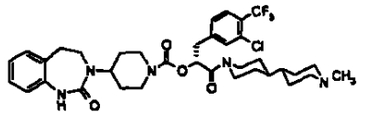
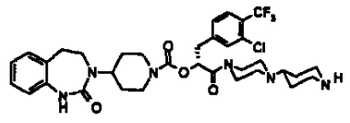
	Estructura	Nombre
(227)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(228)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(229)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(230)		Éster (R)-1-(4-amino-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(231)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(232)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(233)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(234)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-pipendin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

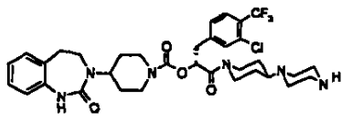
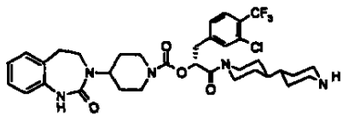
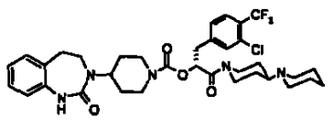
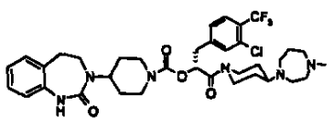
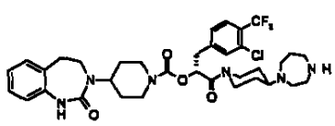
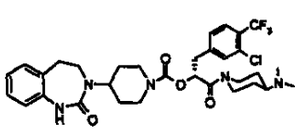
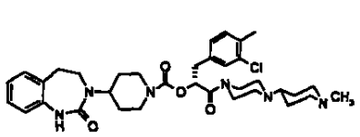
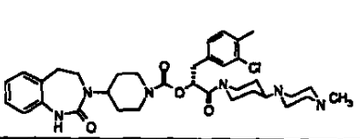
	Estructura	Nombre
(235)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(236)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(237)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(238)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(239)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(240)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(241)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(242)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

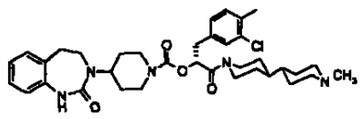
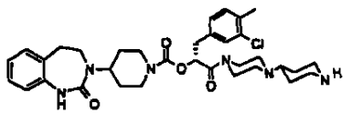
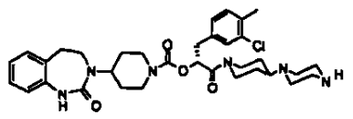
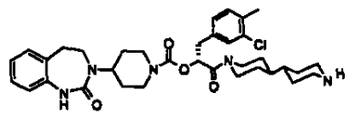
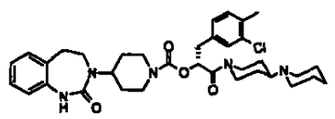
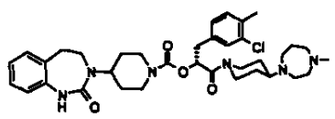
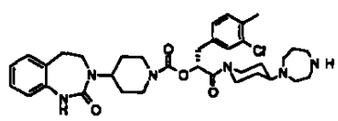
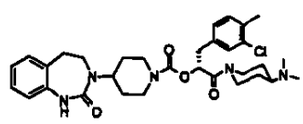
	Estructura	Nombre
(243)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(244)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(245)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(246)		Éster (R)-2-4,4'-bipipendinil-1-il-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(247)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(248)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido
(249)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-pipendin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(250)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

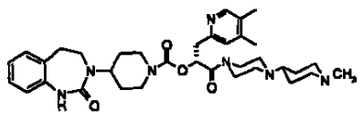
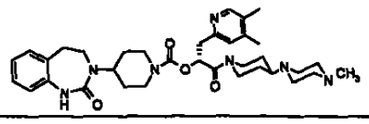
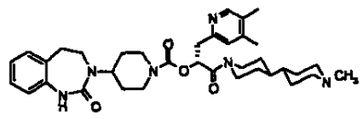
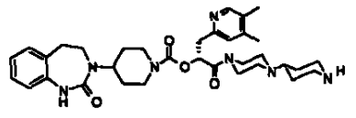
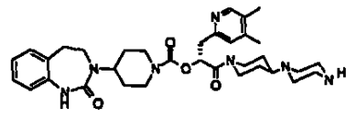
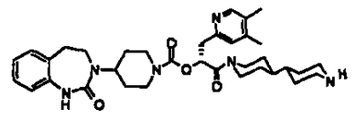
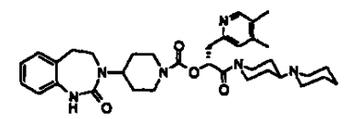
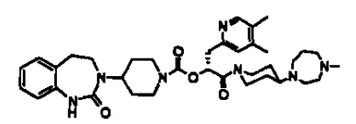
	Estructura	Nombre
(251)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(252)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(253)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(254)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(255)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(256)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(257)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(258)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

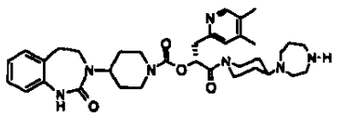
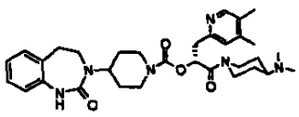
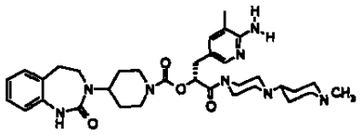
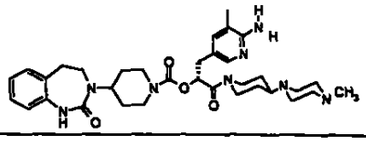
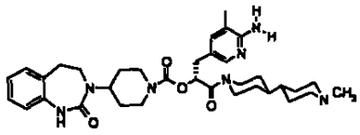
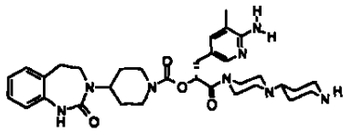
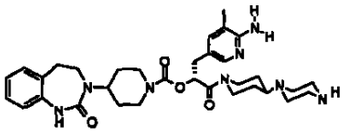
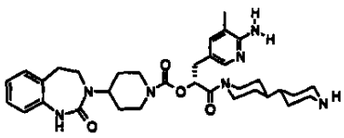
	Estructura	Nombre
(259)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(260)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(261)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(262)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(263)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(264)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(265)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(266)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

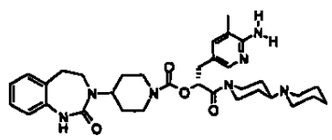
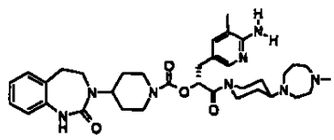
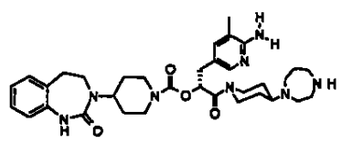
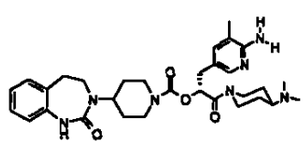
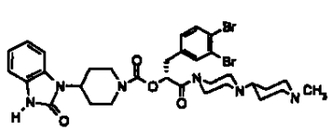
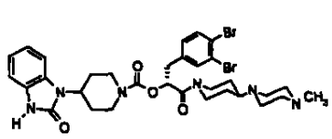
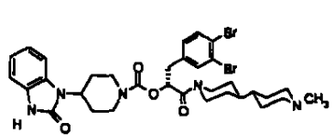
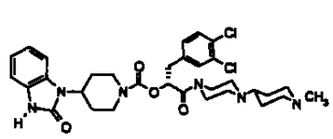
	Estructura	Nombre
(267)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(268)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(269)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(270)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-trifluorometil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(271)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(272)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(273)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(274)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

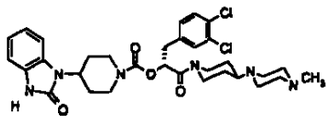
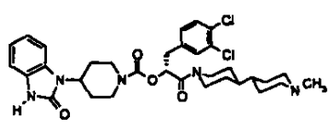
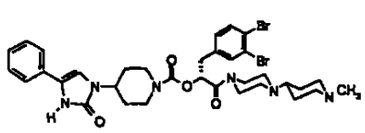
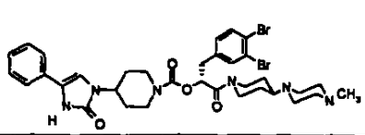
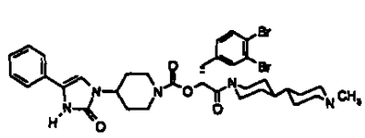
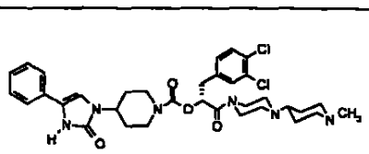
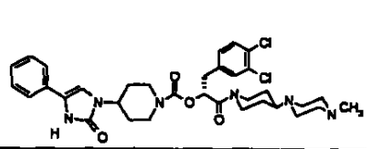
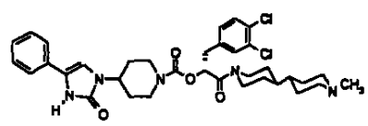
	Estructura	Nombre
(275)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(276)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(277)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(278)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(279)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(280)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-trifluorometil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(281)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(282)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

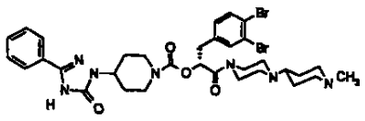
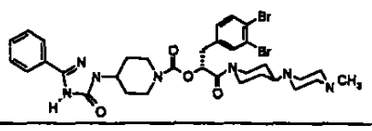
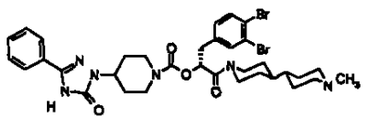
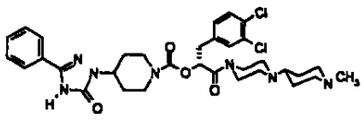
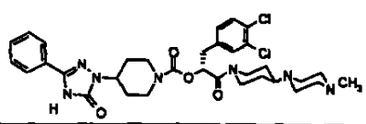
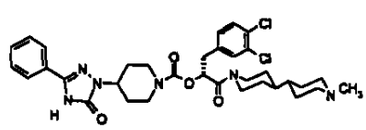
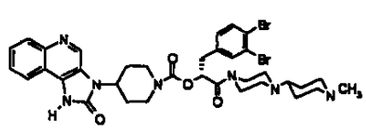
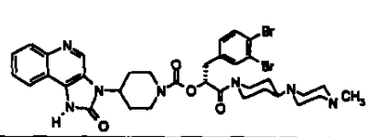
	Estructura	Nombre
(283)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(284)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(285)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(286)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(287)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(288)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(289)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(290)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

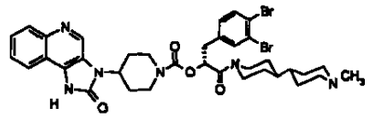
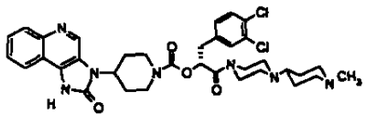
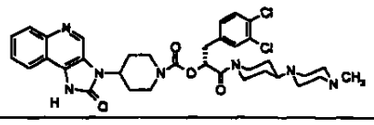
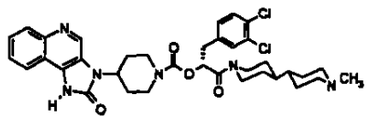
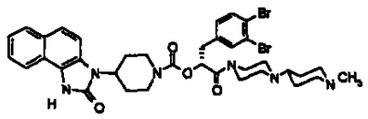
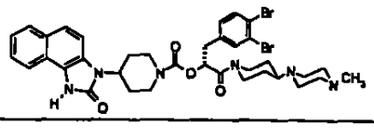
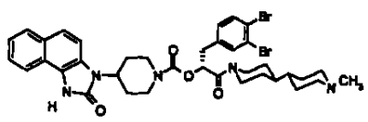
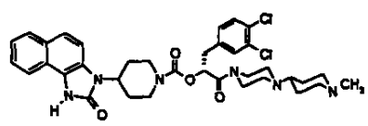
	Estructura	Nombre
(291)		Éster (R)-1-(4,5-dimetil-pirıdin-2-ilmetil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazın-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahıdro-1,3-benzodıazepin-3-il)-pıperidin-1-carboxílico
(292)		Éster (R)-1-(4,5-dimetil-pirıdın-2-ilmetil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperıdın-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahıdro-1,3-benzodıazepın-3-il)-piperidın-1-carboxílico
(293)		Éster (R)-1-(4,5-dimetil-pirıdin-2-ilmetıl)-2-(1'-metıl-4,4'-bipıperidınıl-1-il)-2-oxo-etílico de ácıdo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepın-3-ıl)-piperıdın-1-carboxílico
(294)		Éster (R)-1-(4,5-dımetıl-pırıdın-2-ılmetıl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácıdo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodıazepin-3-ıl)-pıperıdin-1-carboxílico
(295)		Éster (R)-1-(4,5-dımetıl-pırıdın-2-ılmetıl)-2-oxo-2-(4-pıperazin-1-ıl-piperıdın-1-il)-etílico de ácıdo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodıazepin-3-ıl)-piperıdin-1-carboxílico
(296)		Éster (R)-2-4,4'-bıpiperıdınıl-1-il-1-(4,5-dımetıl-pirıdin-2-ilmetıl)-2-oxo-etílico de ácıdo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepın-3-il)-piperıdın-1-carboxílico
(297)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(4,5-dımetıl-pırıdın-2-ılmetıl)-2-oxo-etílico de ácıdo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahıdro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperıdin-1-carboxílico
(298)		Éster (R)-1-(4,5-dımetıl-pırıdın-2-ilmetıl)-2-[4-(4-metil-perhıdro-1,4-dıazepın-1-il)-pıperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácıdo 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-ıl)-piperidın-1-carboxílico

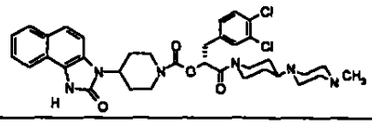
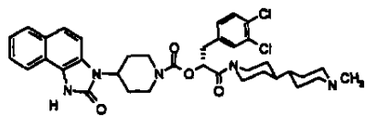
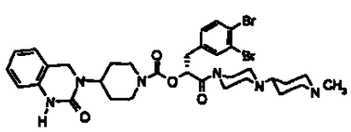
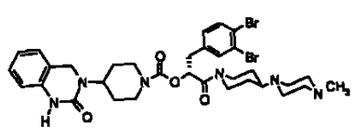
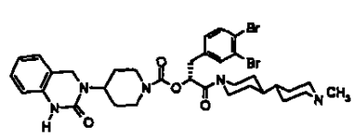
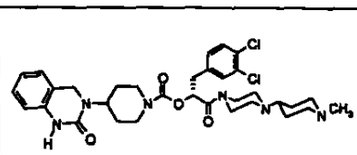
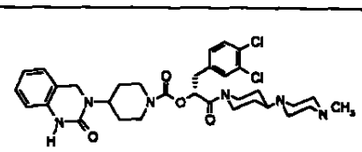
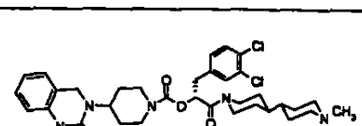
	Estructura	Nombre
(299)		Éster (R)-1-(4,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(300)		Éster (R)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1-(4,5-dimetil-piridin-2-ilmetil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(301)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(302)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(303)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-(1'-metil-4,4'-bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(304)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(305)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(306)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

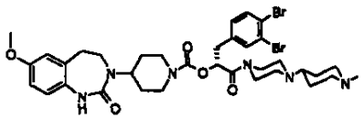
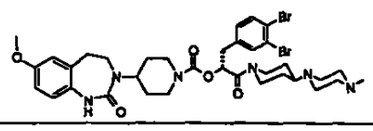
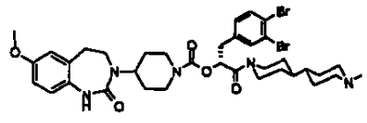
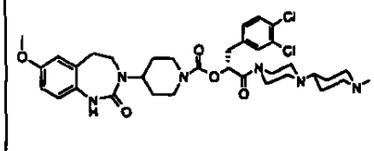
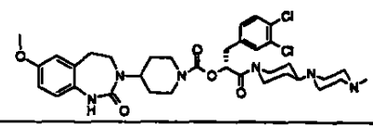
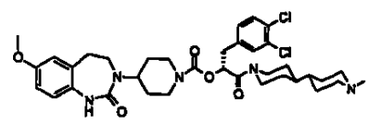
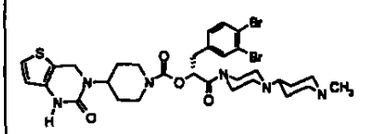
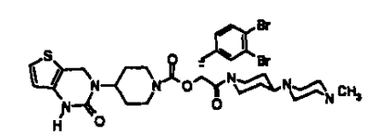
	Estructura	Nombre
(307)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-pirdin-3-ilmetil)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(308)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(309)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-oxo-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(310)		Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-pirdin-3-ilmetil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(311)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(312)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(313)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(314)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-pipendin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-pipendin-1-carboxílico

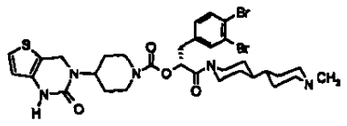
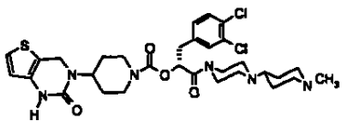
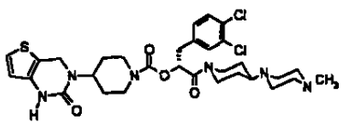
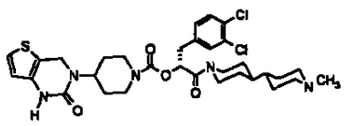
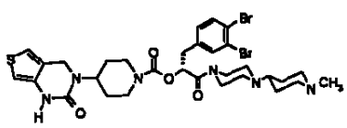
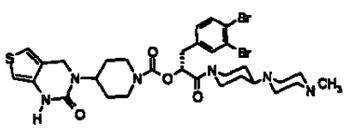
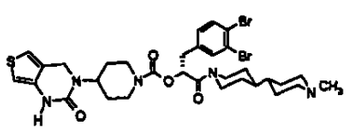
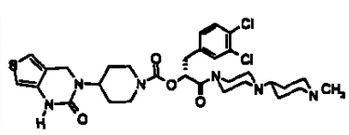
	Estructura	Nombre
(315)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-pipendin-1-carboxílico
(316)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-il)-pipendin-1-carboxílico
(317)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(318)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-pipendin-1-carboxílico
(319)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-pipendin-1-carboxílico
(320)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-pipendin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-pipendin-1-carboxílico
(321)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(322)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

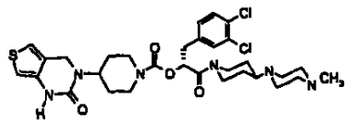
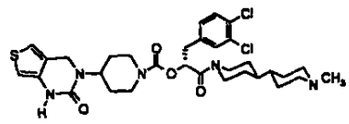
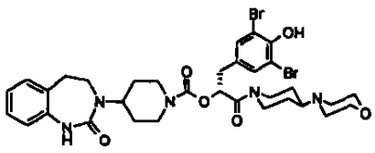
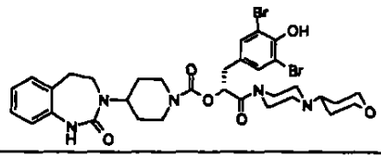
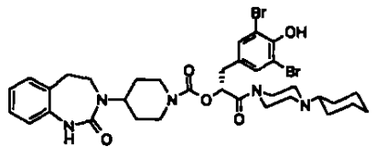
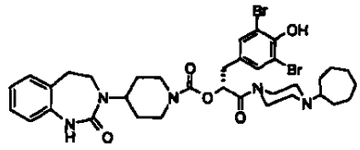
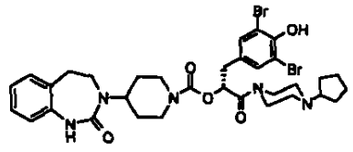
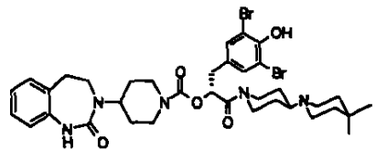
	Estructura	Nombre
(323)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(324)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(325)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(326)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(327)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(328)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico
(329)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(330)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

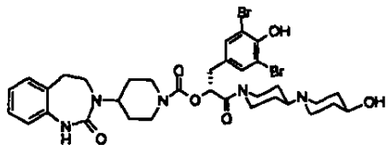
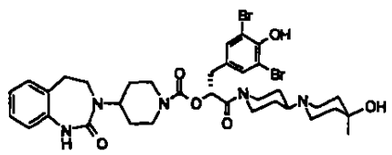
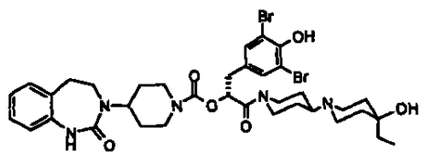
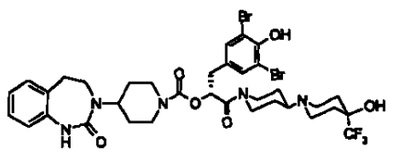
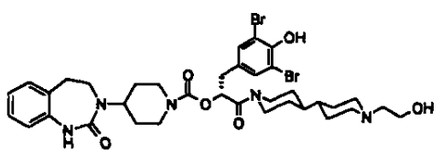
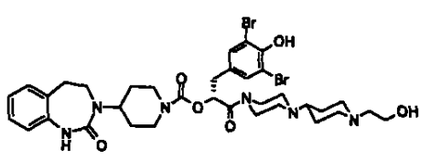
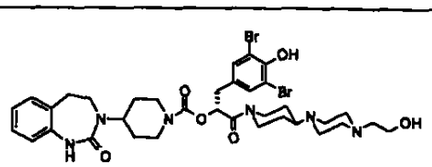
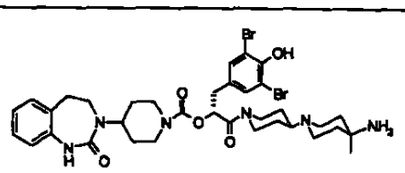
	Estructura	Nombre
(331)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(332)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(333)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(334)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(335)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-naft[1,2-d]imidazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(336)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-naft[1,2-d]imidazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(337)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-naft[1,2-d]imidazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(338)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-naft[1,2-d]imidazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

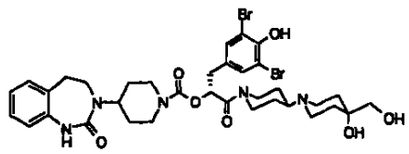
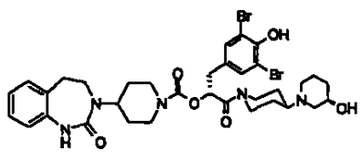
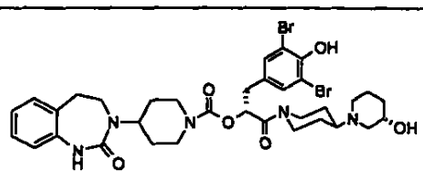
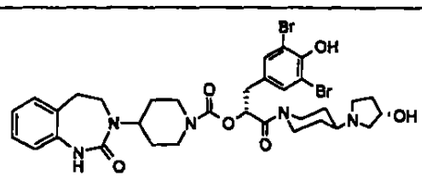
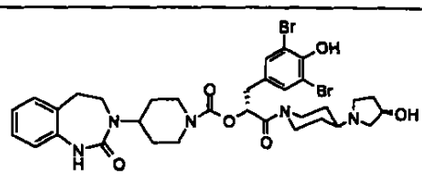
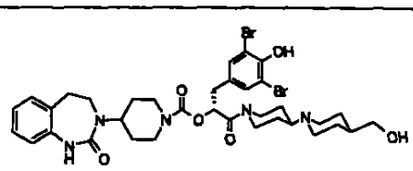
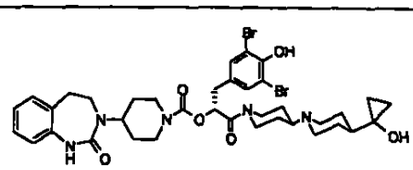
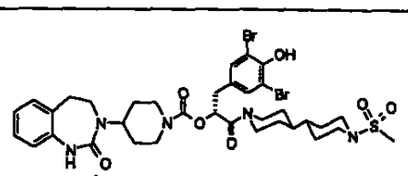
	Estructura	Nombre
(339)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(340)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(341)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(342)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(343)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(344)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(345)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(346)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

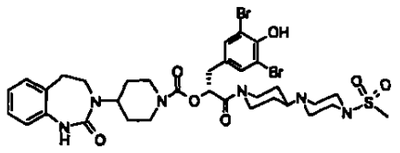
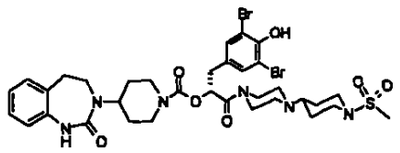
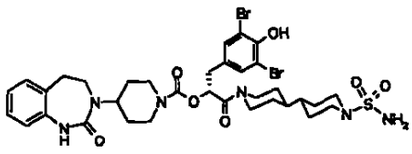
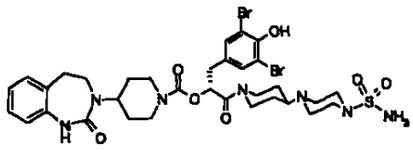
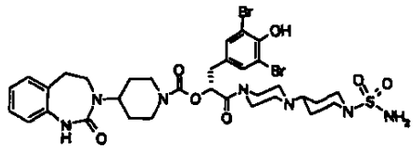
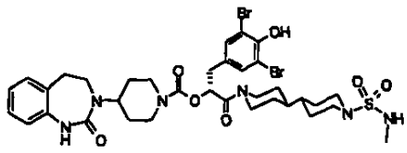
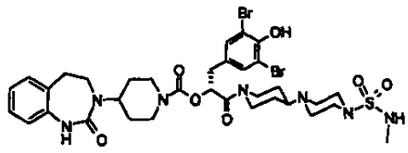
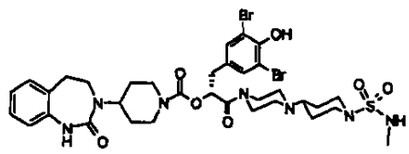
	Estructura	Nombre
(347)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(348)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(349)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(350)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(351)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(352)		Éster (R)-1-(3,4-diclorobencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(353)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(354)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

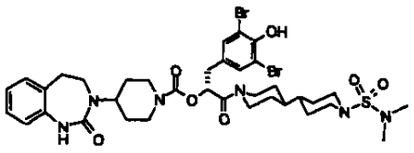
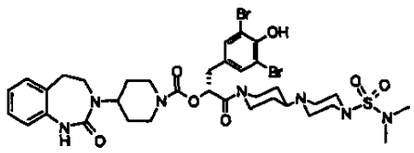
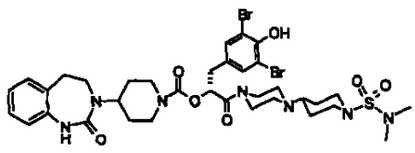
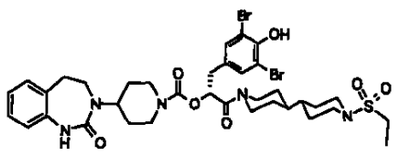
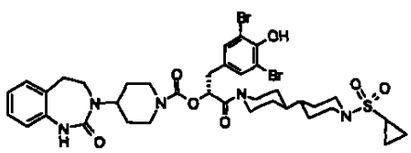
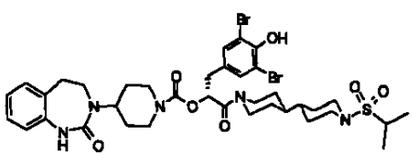
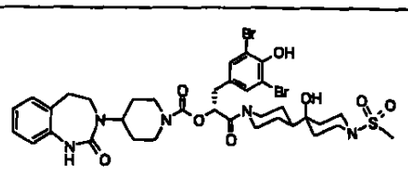
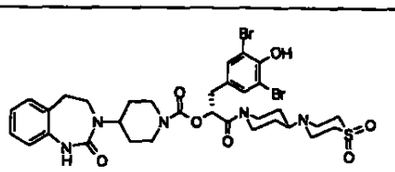
	Estructura	Nombre
(355)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(356)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(357)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(358)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(359)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(360)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-*d*]pinmidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(361)		Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(362)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-*d*]pinmidin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

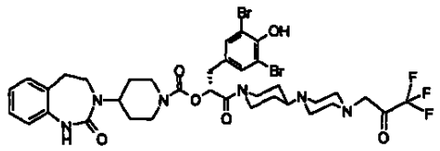
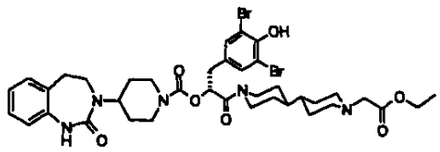
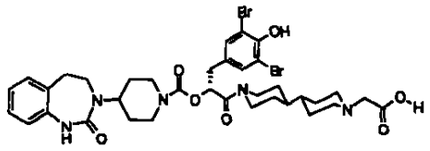
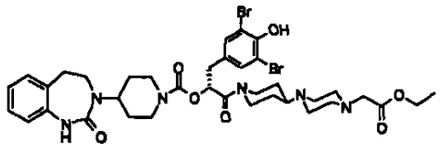
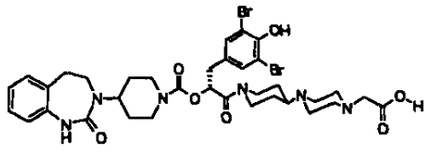
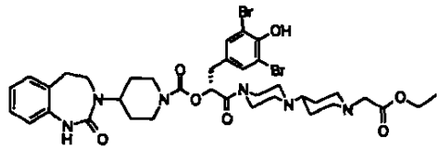
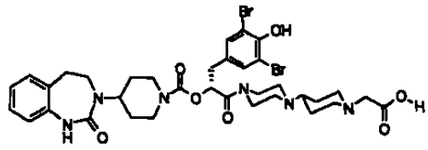
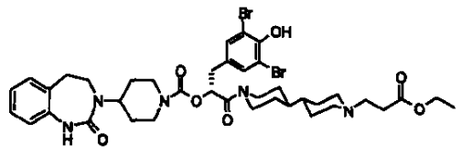
	Estructura	Nombre
(363)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(364)		Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(1'-metil-[4,4']bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2-dihidro-4*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(365)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(366)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(367)		Éster (R)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(368)		Éster (R)-2-(4-cicloheptil-piperazin-1-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(369)		Éster (R)-2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(370)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

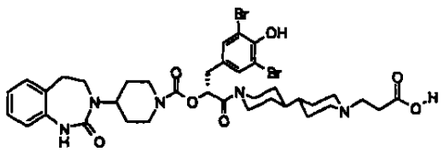
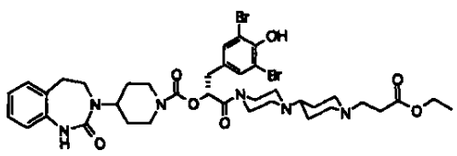
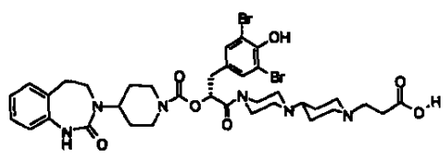
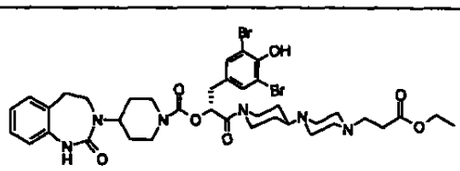
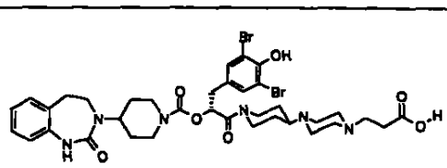
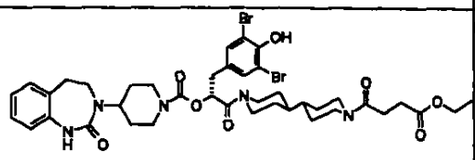
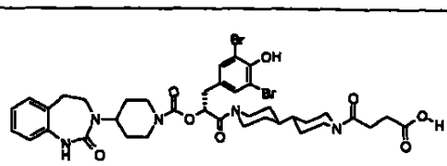
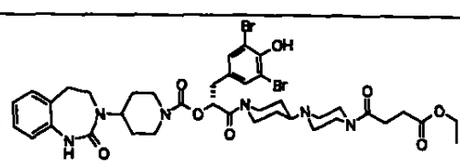
	Estructura	Nombre
(371)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(372)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(373)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-etil-4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(374)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(375)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(2-hidroxi-etil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(376)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(377)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-4-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(378)		Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

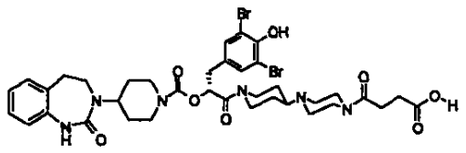
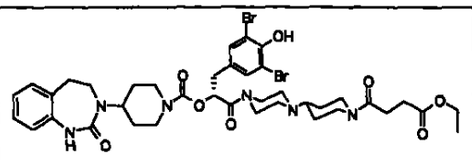
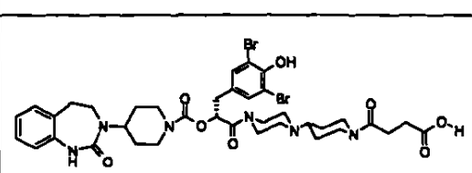
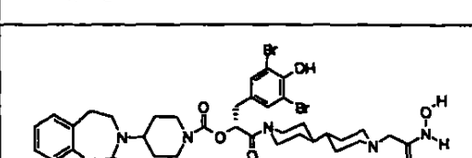
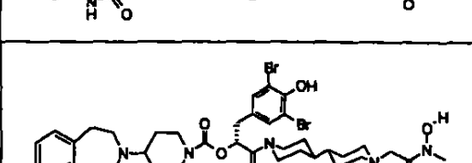
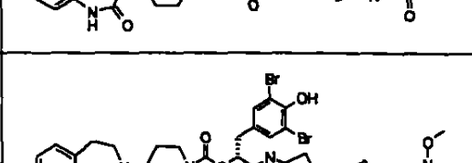
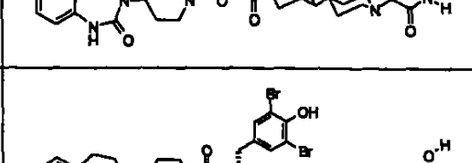
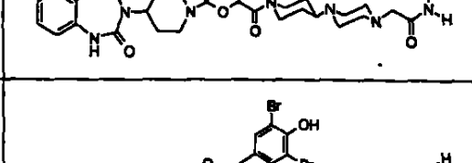
	Estructura	Nombre
(379)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(380)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-((R)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(381)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-((S)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(382)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(383)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(384)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(385)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(386)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

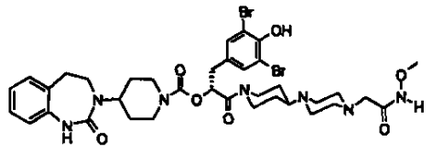
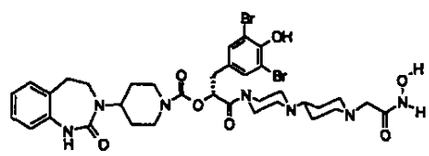
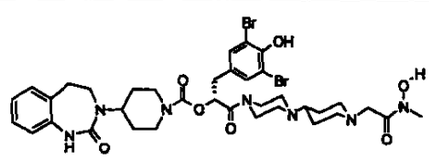
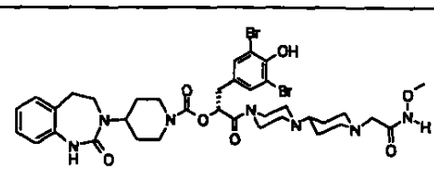
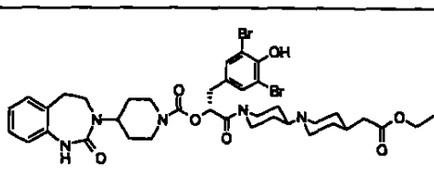
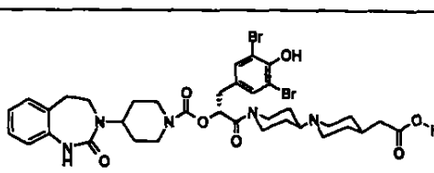
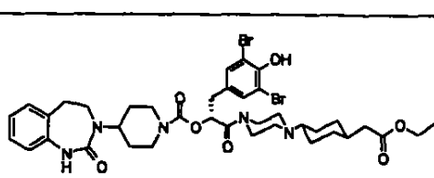
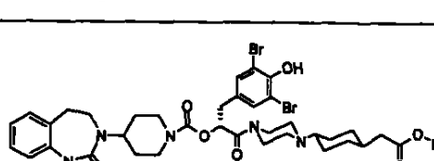
	Estructura	Nombre
(387)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(388)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(389)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(oxo-2-(1'-sulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(390)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(4-sulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(391)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(1-sulfamoil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(392)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metilsulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(393)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metilsulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(394)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metilsulfamoil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

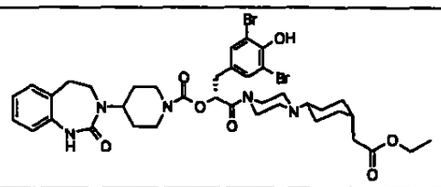
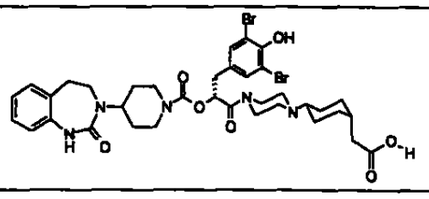
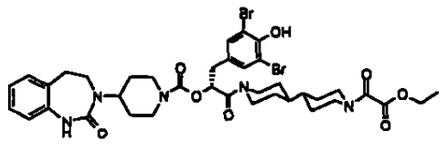
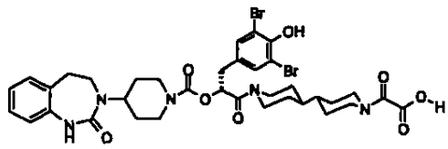
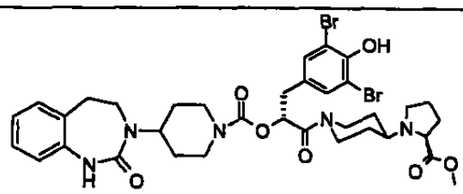
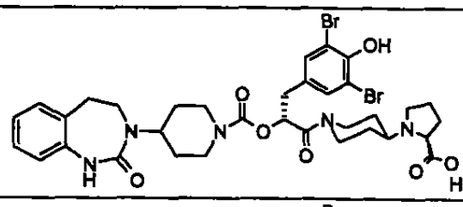
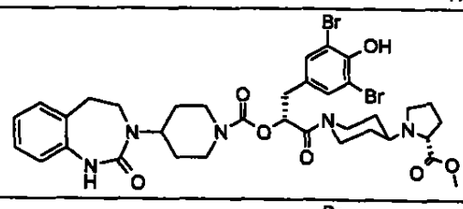
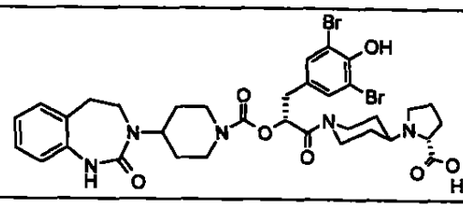
	Estructura	Nombre
(395)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-dimetilsulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(396)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-dimetilsulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(397)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-dimetilsulfamoil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(398)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(399)		Éster (R)-2-(1'-ciclopropanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(400)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[1'-(propan-2-sulfonil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(401)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4'-hidroxi-1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(402)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1,1-dioxo-16□-tiomorfolin-4-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

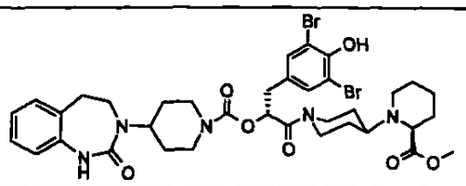
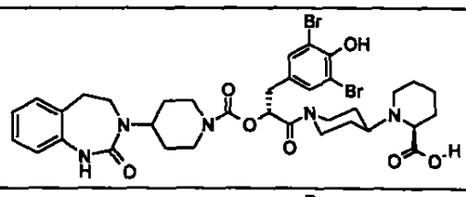
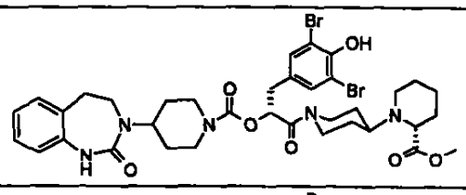
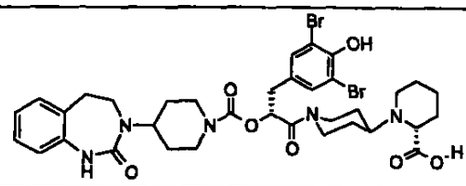
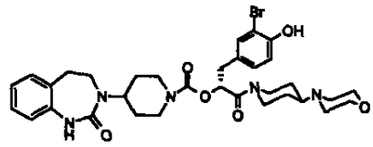
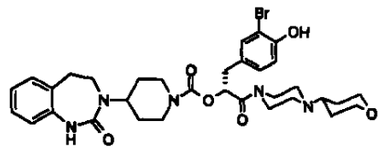
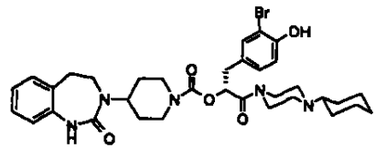
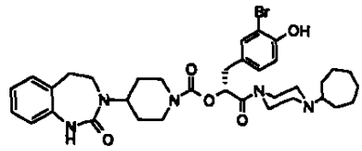
	Estructura	Nombre
(403)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-{4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-oxo-propil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(404)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(405)		Éster (R)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(406)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(407)		Éster (R)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(408)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(409)		Éster (R)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(410)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(2-etoxicarbonil-etil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

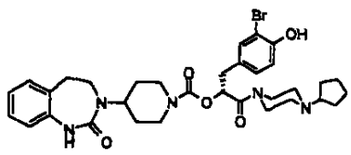
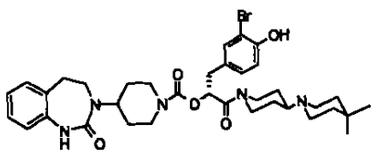
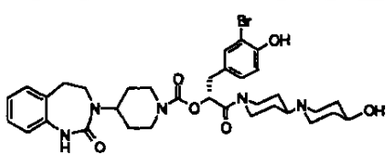
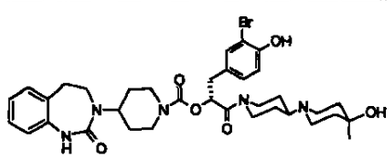
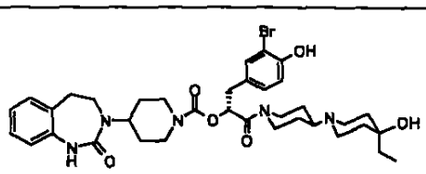
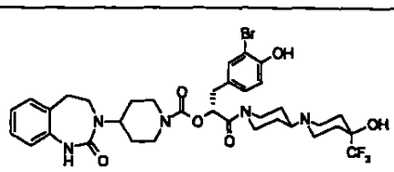
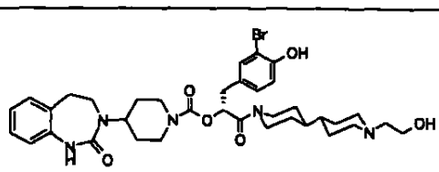
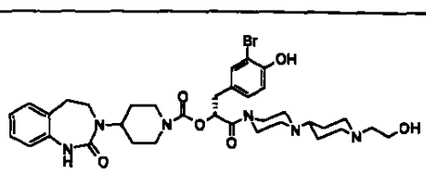
	Estructura	Nombre
(411)		Éster (R)-2-[1'-(2-carboxi-etil)-4,4'-bipiperdiinil-1-il]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(412)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(2-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(413)		Éster (R)-2-{4-[1-(2-carboxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(414)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(415)		Éster (R)-2-{4-[4-(2-carboxi-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(416)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(3-etoxicarbonil-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(417)		Éster (R)-2-[1'-(3-carboxi-propionil)-4,4'-bipiperdinil-1-il]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(418)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-il]-pipendin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

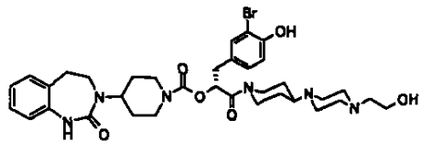
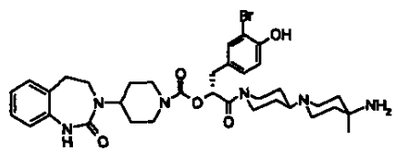
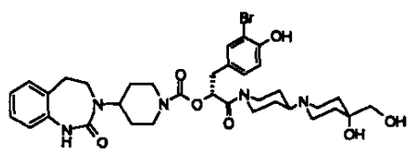
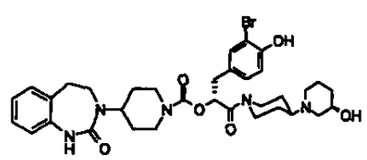
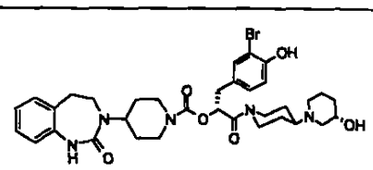
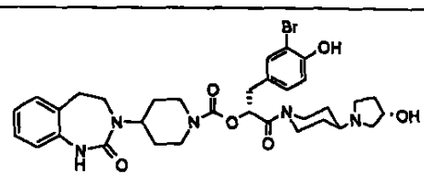
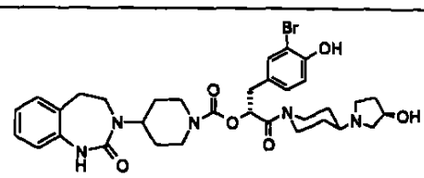
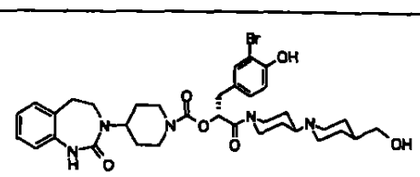
	Estructura	Nombre
(419)		Éster (R)-2-{4-[4-(3-carboxi-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(420)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(421)		Éster (R)-2-{4-[1-(3-carboxi-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(422)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-hidroxicarbamoilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(423)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{1'-[(hidroxi-metilcarbamoil)-metil]-4,4'-bipiperidinil-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(424)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(metoxicarbamoil-metil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(425)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-hidroxicarbamoilmetil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(426)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-{4-[(hidroxi-metil-carbamoil)-metil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

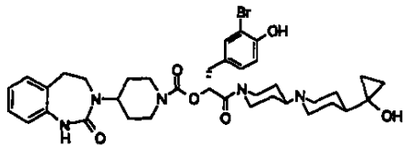
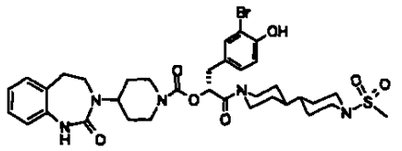
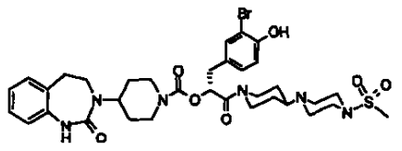
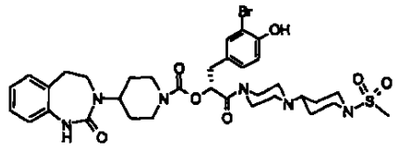
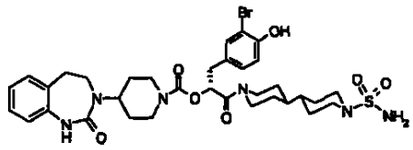
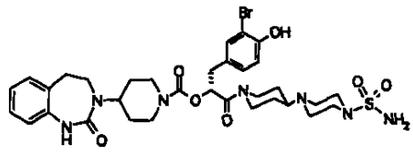
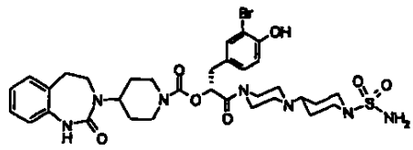
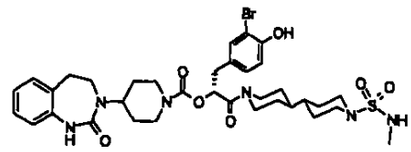
	Estructura	Nombre
(427)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-[4-(4-metoxicarbamoil-metil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(428)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-hidroxicarbamoilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(429)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-{1-[(hidroxi-metil-carbamoil)-metil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(430)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(metoxicarbamoil-metil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(431)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-etoxicarbonilmetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(432)		Éster (R)-2-(4-carboximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(433)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[-4-(4-etoxicarbonilmetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(434)		Éster (R)-2-[-4-(4-carboximetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido cis-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

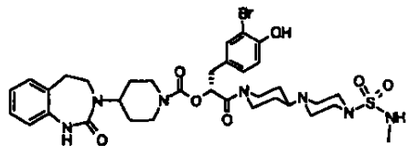
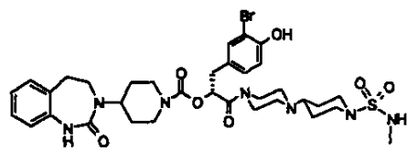
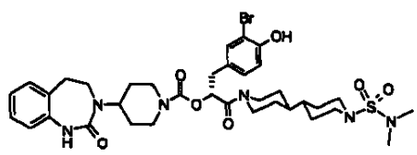
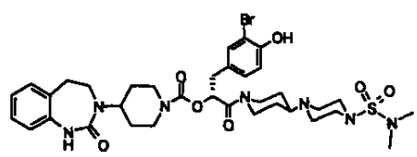
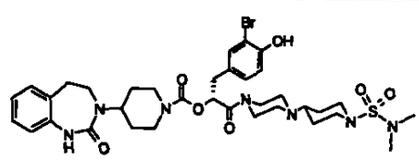
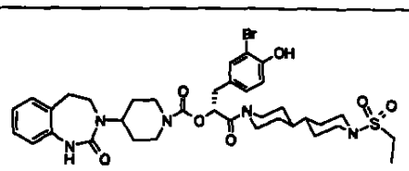
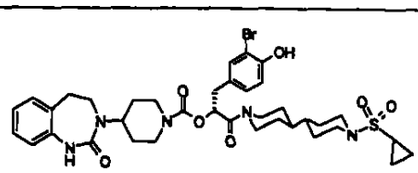
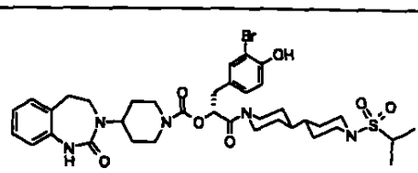
	Estructura	Nombre
(435)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[-4-(4-etoxicarbonilmetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido trans-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(436)		Éster (R)-2-[-4-(4-carboximetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido trans-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(437)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxioxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(438)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-oxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(439)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((S)-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(440)		Éster (R)-2-[4-((S)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(441)		Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((R)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(442)		Éster (R)-2-[4-((R)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

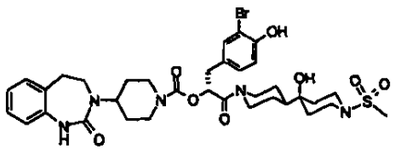
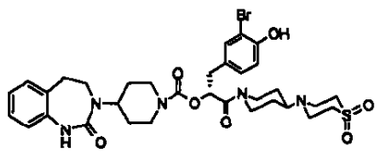
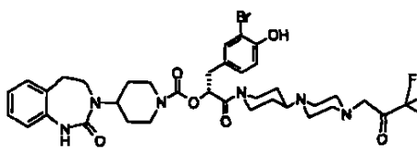
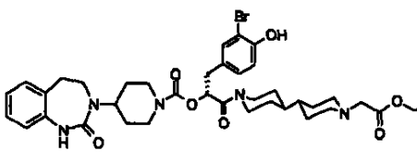
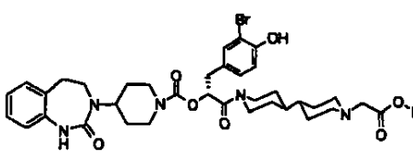
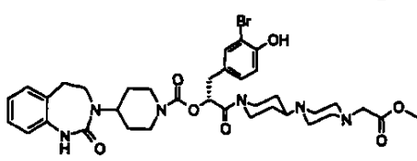
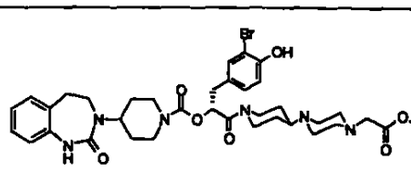
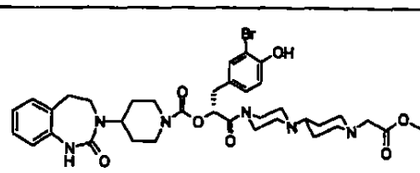
	Estructura	Nombre
(443)		Éster metílico de ácido (S)-1'-{(R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(444)		Ácido (S)-1'-{(R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(445)		Éster metílico de ácido (R)-1'-{(R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(446)		Ácido (R)-1'-{(R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(447)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(448)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(449)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(450)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-cicloheptil-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

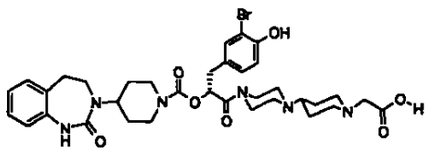
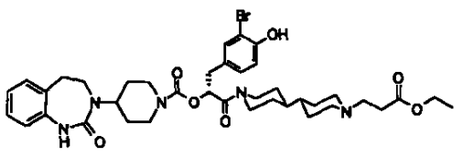
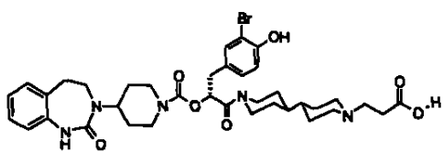
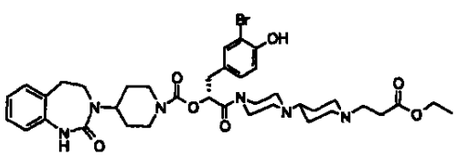
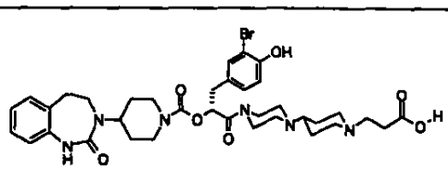
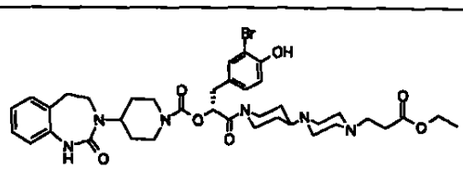
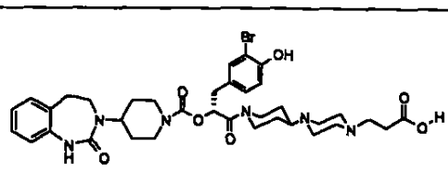
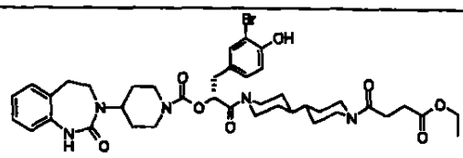
	Estructura	Nombre
(451)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(452)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(453)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(454)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(455)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-etil-4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(456)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(457)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(2-hidroxi-etil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(458)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

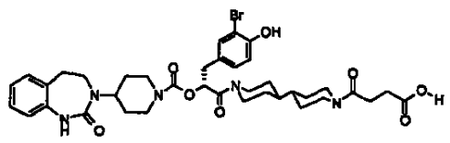
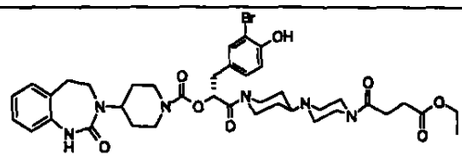
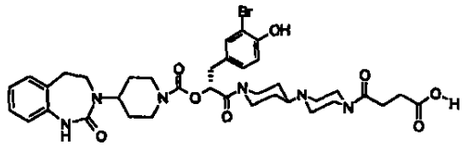
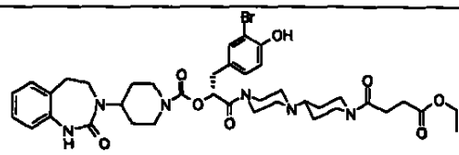
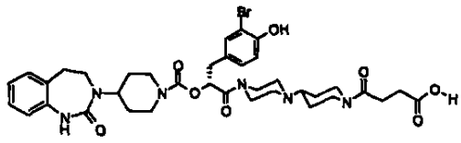
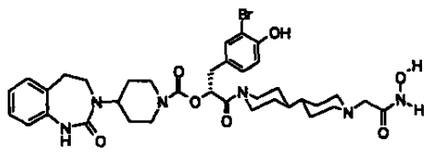
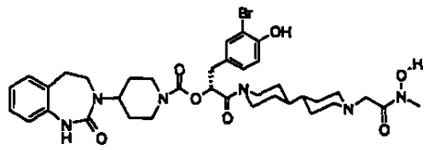
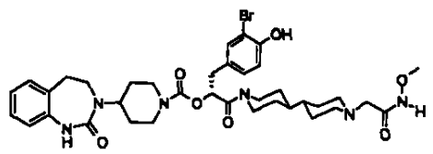
	Estructura	Nombre
(459)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(460)		Éster (R)-2-(4-bromo-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(461)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(462)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(((R)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(463)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-((S)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(464)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(465)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(466)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

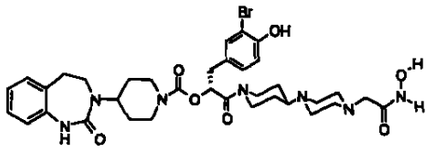
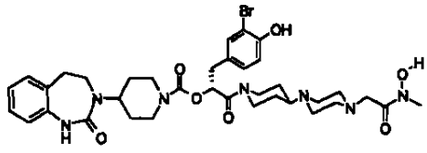
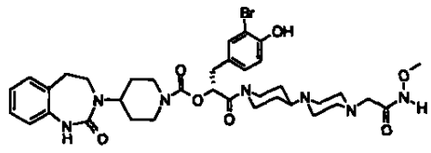
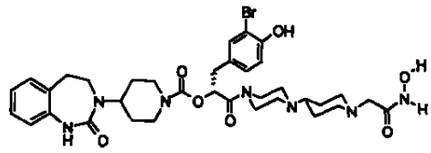
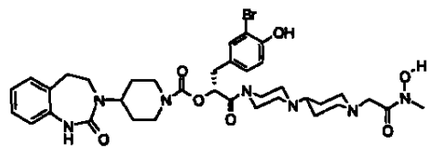
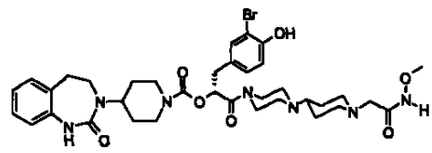
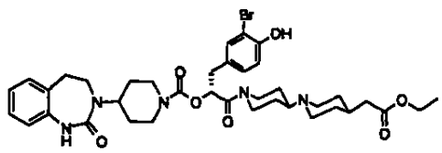
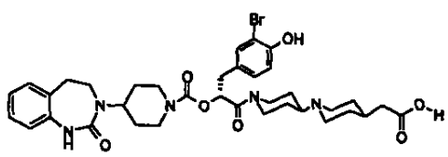
	Estructura	Nombre
(467)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(468)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(469)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(470)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(471)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(1'-sulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(472)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(4-sulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(473)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(1-sulfamoil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(474)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metilsulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

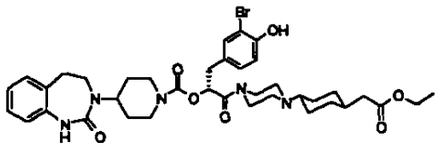
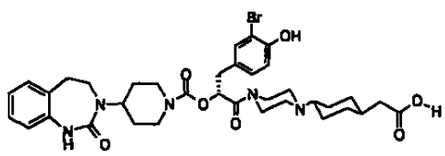
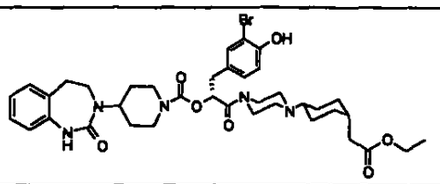
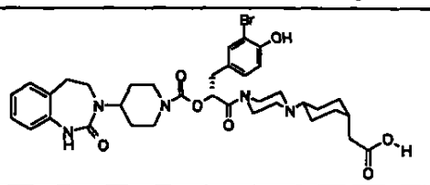
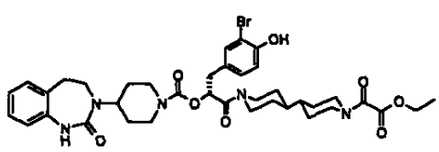
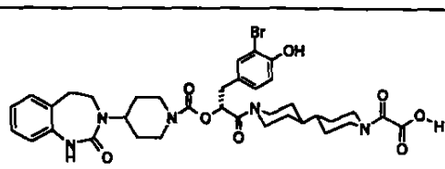
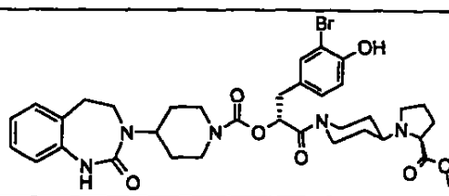
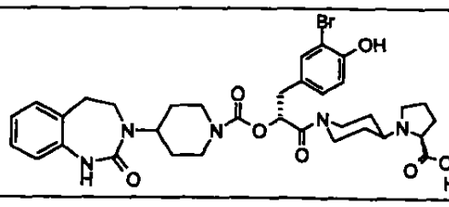
	Estructura	Nombre
(475)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metilsulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(476)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metilsulfamoil-pipendin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(477)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-dimetilsulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(478)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-dimetilsulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(479)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-dimetilsulfamoil-pipendin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(480)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(481)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-ciclopropaniosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(482)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[1'-(propan-2-sulfonil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

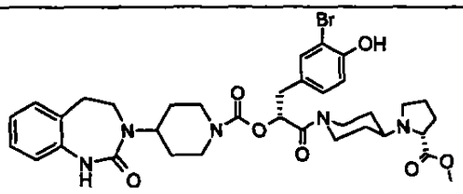
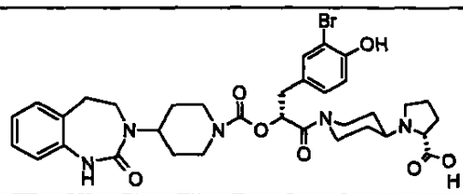
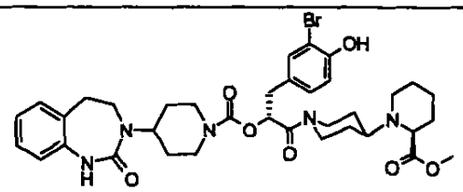
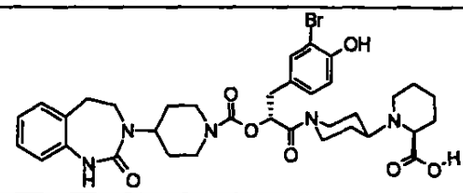
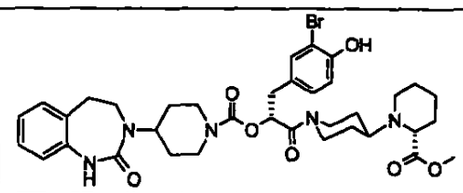
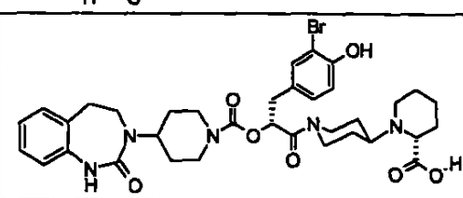
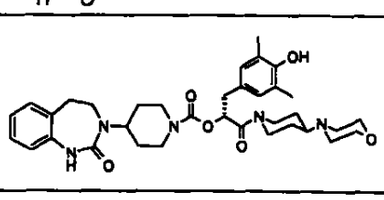
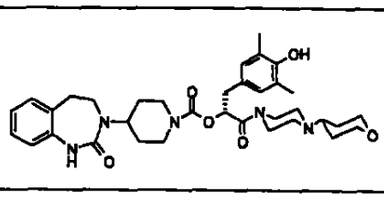
	Estructura	Nombre
(483)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4'-hidroxi-1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(484)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1,1-dioxo-16□-tiomorfolin-4-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(485)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-{4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-oxo-propil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(486)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(487)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(488)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(489)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(490)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

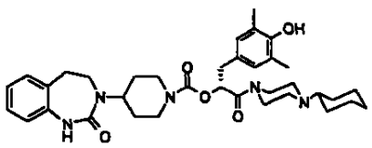
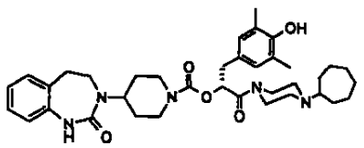
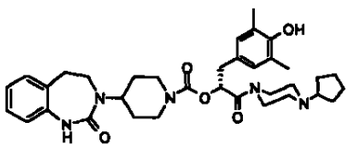
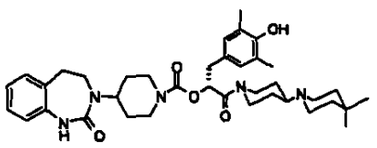
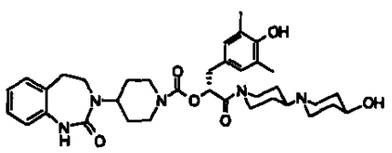
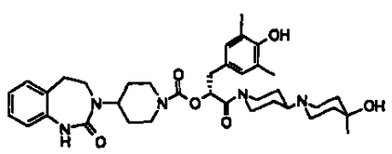
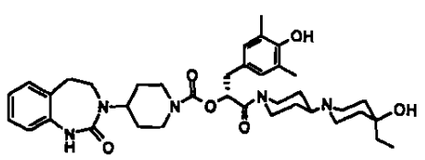
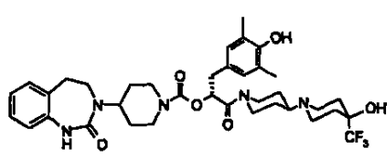
	Estructura	Nombre
(491)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(492)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(2-etoxicarbonil-etil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(493)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(2-carboxi-etil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(494)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(2-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(495)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(2-carboxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(496)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(497)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(2-carboxi-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(498)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(3-etoxicarbonil-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

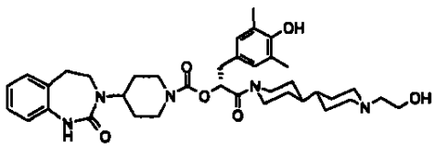
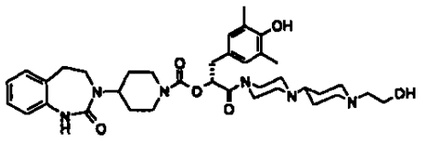
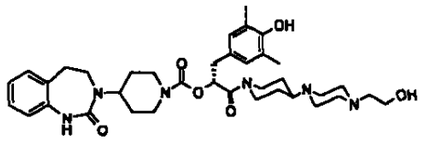
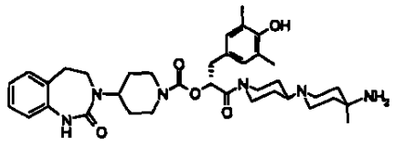
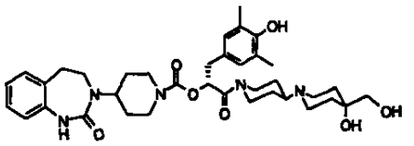
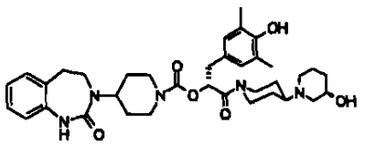
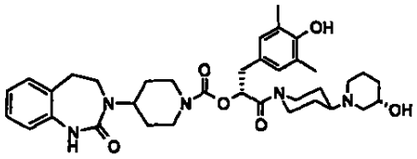
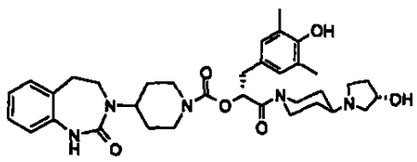
	Estructura	Nombre
(499)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(3-carboxi-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(500)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(501)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[4-(3-carboxi-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(502)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(503)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(3-carboxi-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(504)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-hidroxicarbamoilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(505)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{1'-[(hidroxi-metilcarbamoil)-metil]-4,4'-bipiperidinil-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(506)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[1'-(metoxicarbamoil-metil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

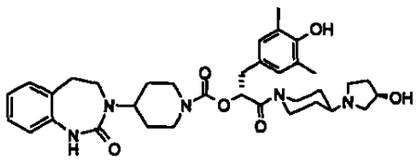
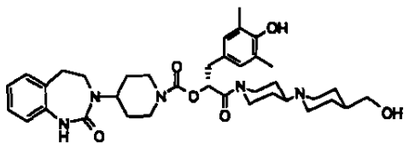
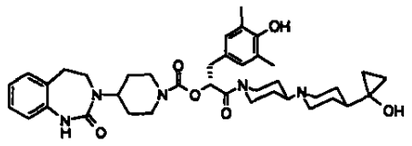
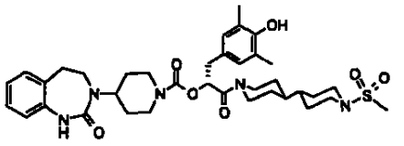
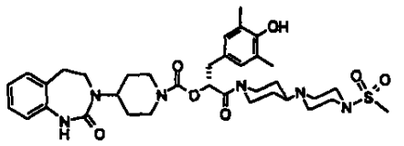
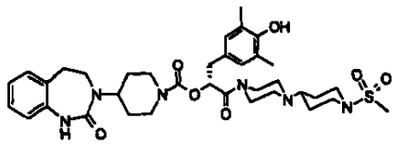
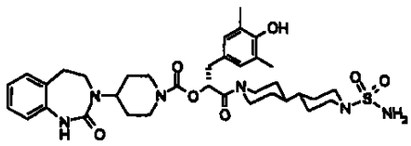
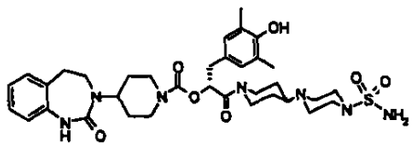
	Estructura	Nombre
(507)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-hidroxicarbamoilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(508)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-{4-[(hidroxi-metil-carbamoil)-metil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(509)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-(metoxicarbamoil-metil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(510)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-hidroxicarbamoilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(511)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-{1-[(hidroxi-metil-carbamoil)-metil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(512)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-{4-[1-(metoxicarbamoil-metil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(513)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-etoxicarbonilmetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(514)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(4-carboximetil-1,4'-bipipendinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

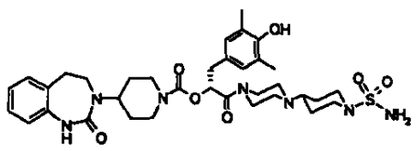
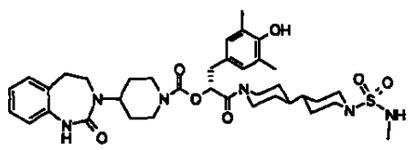
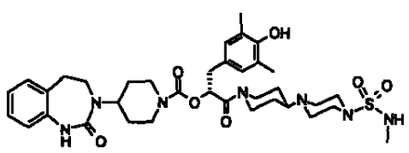
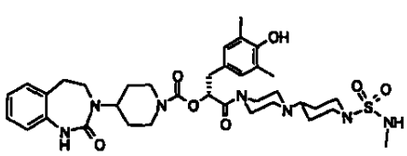
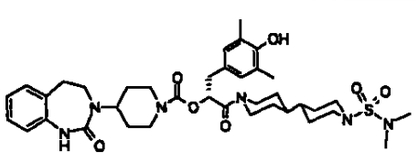
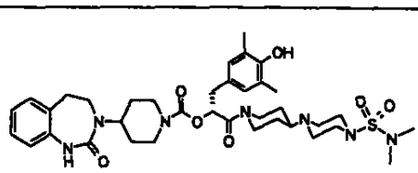
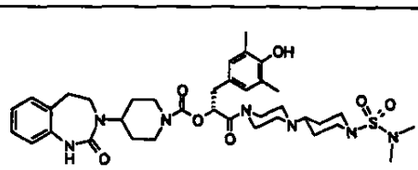
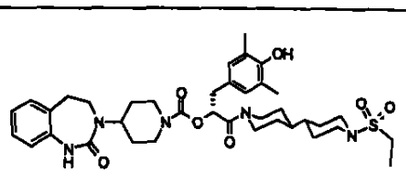
	Estructura	Nombre
(515)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[-4-(4-etoxicarbonilmetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido trans-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(516)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[-4-(4-carboximetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido trans-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(517)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[-4-(4-etoxicarbonilmetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido cis-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(518)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[-4-(4-carboximetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido cis-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(519)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxioxalil-4,4'-bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(520)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-oxalil-4,4'-bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(521)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((S)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(522)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((S)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

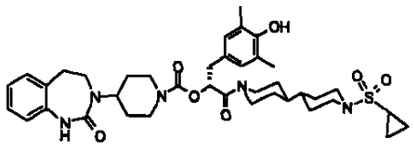
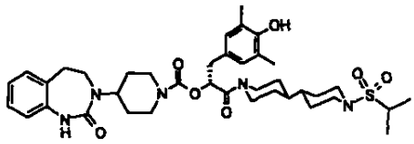
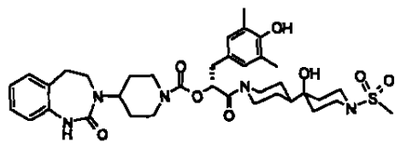
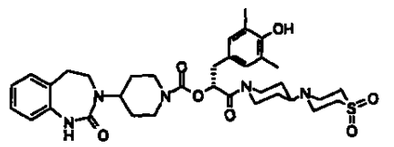
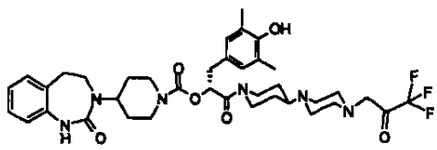
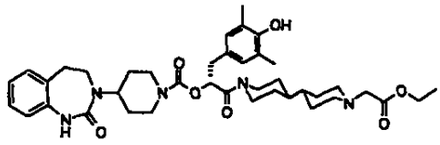
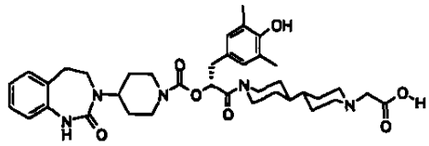
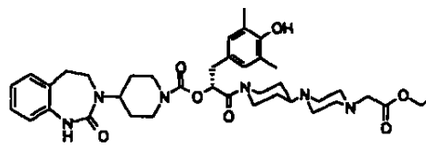
	Estructura	Nombre
(523)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((R)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(524)		Éster (R)-1-(3-bromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-((R)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(525)		Éster metílico de ácido (S)-1'-{(R)-3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(526)		Ácido (S)-1'-{(R)-3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(527)		Éster metílico de ácido (R)-1'-{(R)-3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(528)		Ácido (R)-1'-{(R)-3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(529)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(530)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

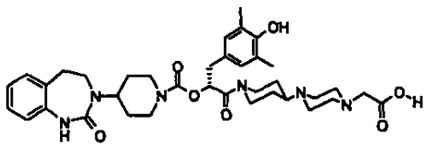
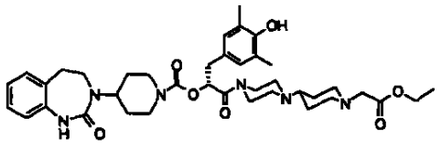
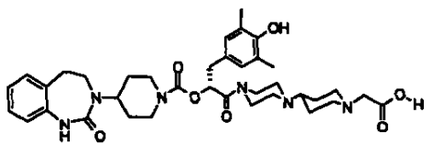
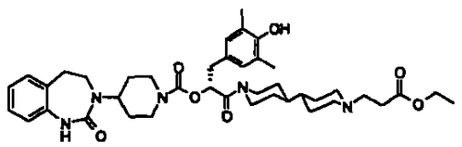
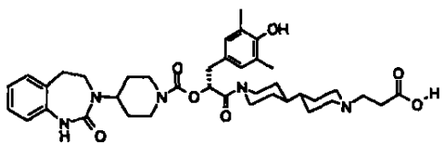
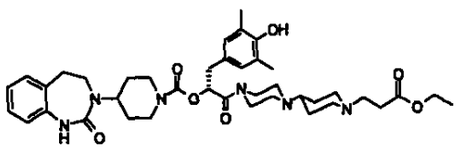
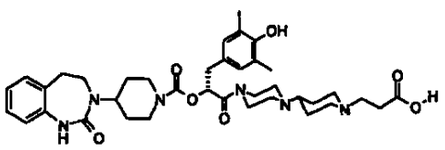
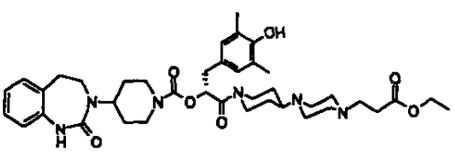
	Estructura	Nombre
(531)		Éster (R)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(532)		Éster (R)-2-(4-cicloheptil-piperazin-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(533)		Éster (R)-2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(534)		Éster (R)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo.etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(535)		Éster (R)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxci-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(536)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(537)		Éster (R)-2-(4-etil-4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(538)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-trifluorometil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

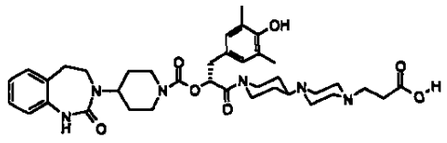
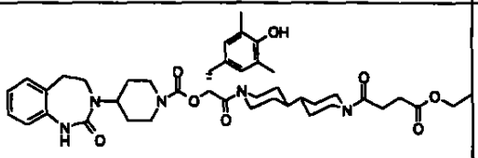
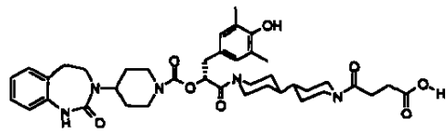
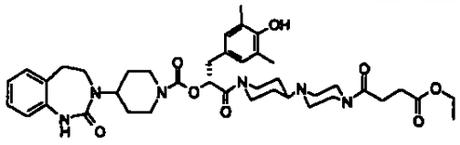
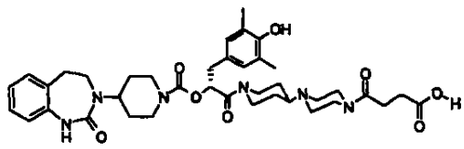
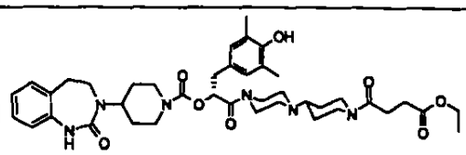
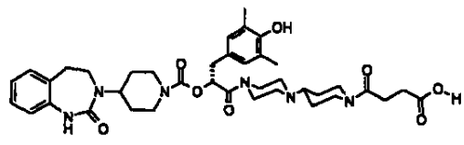
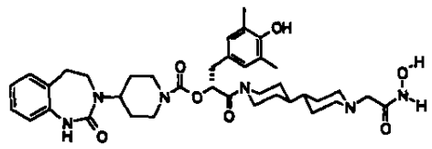
	Estructura	Nombre
(539)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[1'-(2-hidroxi-etil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(540)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-{4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(541)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(542)		Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(543)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(544)		Éster (R)-2-((R)-3-hidroxi-1,4'-bipipendinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(545)		Éster (R)-2-((S)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(546)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

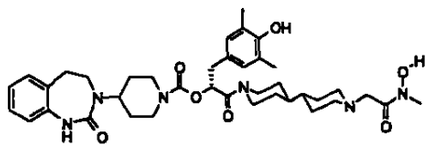
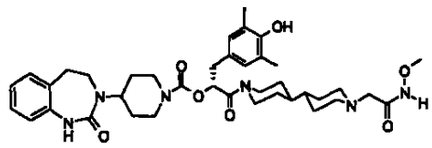
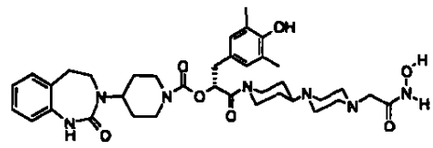
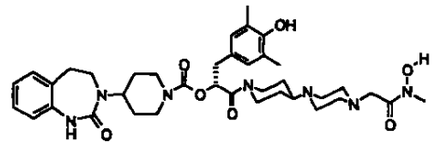
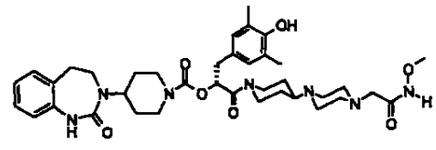
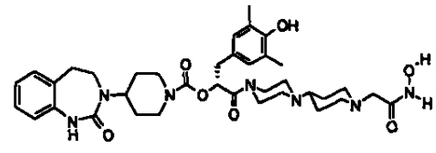
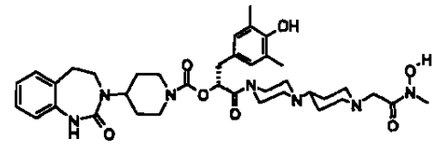
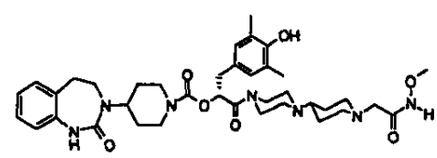
	Estructura	Nombre
(547)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(548)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroximetil-1,4'-biperidinil-1'-il)-2-oxo etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(549)		Éster (R)-2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(550)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(551)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(552)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(553)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(1'-sulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(554)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(4-sulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

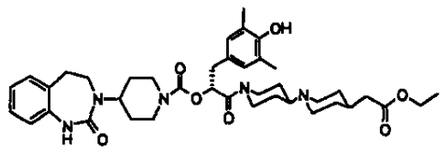
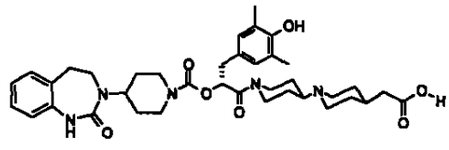
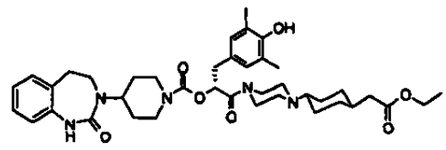
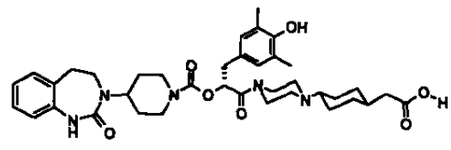
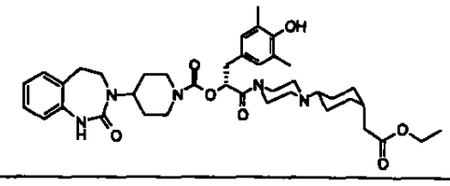
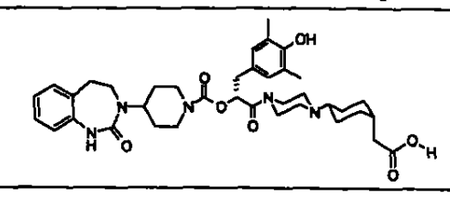
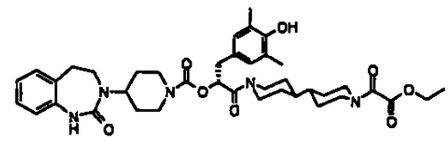
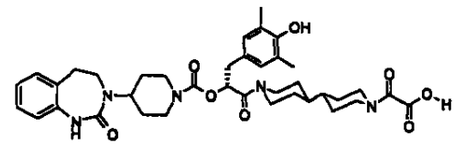
	Estructura	Nombre
(555)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(1-sulfamoil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(556)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metilsulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(557)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metilsulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(558)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metilsulfamoil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(559)		Éster (R)-2-(1'-dimetilsulfamoil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(560)		Éster (R)-2-[4-(4-dimetilsulfamoil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(561)		Éster (R)-2-[4-(1-dimetilsulfamoil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(562)		Éster (R)-2-(1'-etanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

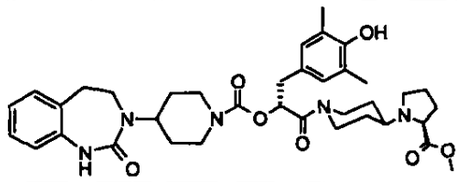
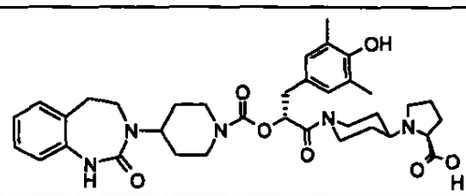
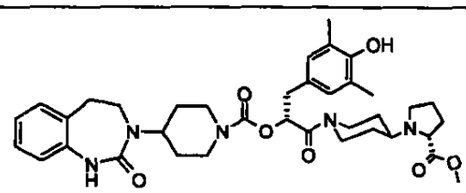
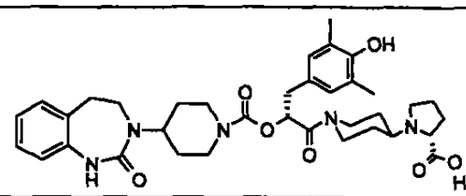
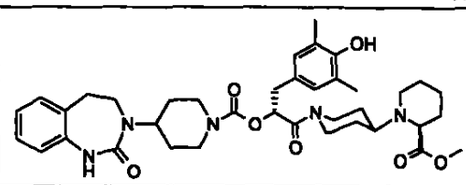
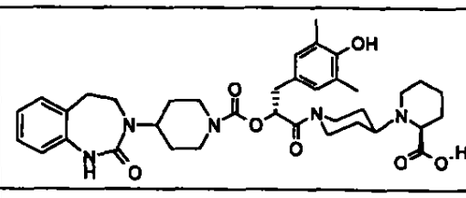
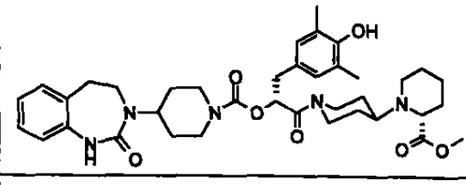
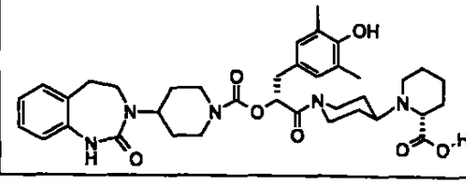
	Estructura	Nombre
(563)		Éster (R)-2-(1'-ciclopropanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(564)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[1'-(propan-2-sulfonil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(565)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4'-hidroxi-1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(566)		Éster (R)-2-[4-(1,1-dioxo-16□-tiomorfolin-4-il)-piperidin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(567)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,4-dimetil-bencil)-2-oxo-2-{4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-oxo-propil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(568)		Éster (R)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(569)		Éster (R)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(570)		Éster (R)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

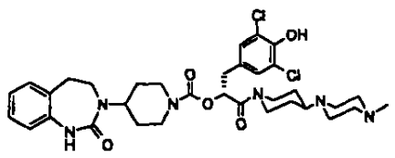
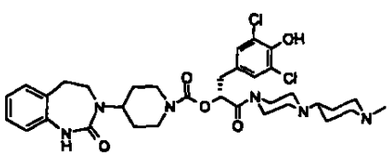
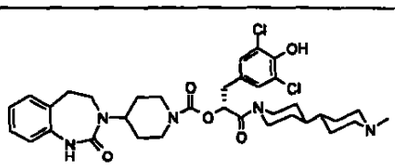
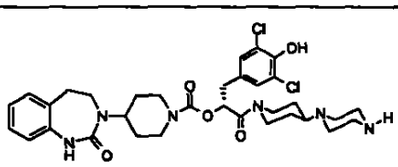
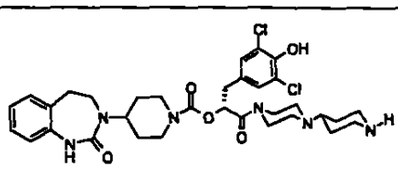
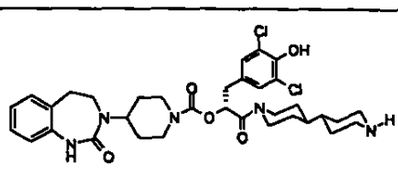
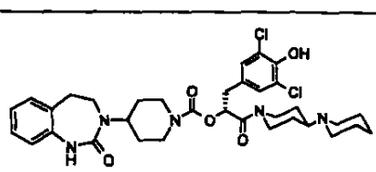
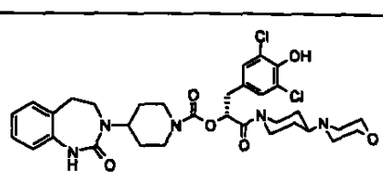
	Estructura	Nombre
(571)		Éster (R)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(572)		Éster (R)-2-[4-(1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(573)		Éster (R)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(574)		Éster (R)-2-[1'-(2-etoxicarbonil-etil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(575)		Éster (R)-2-[1'-(2-carboxi-etil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(576)		Éster (R)-2-{4-[1-(2-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(577)		Éster (R)-2-{4-[1-(2-carboxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(578)		Éster (R)-2-{4-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

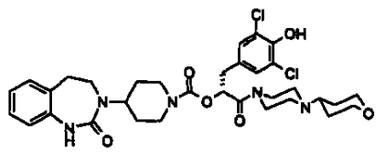
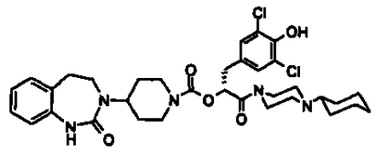
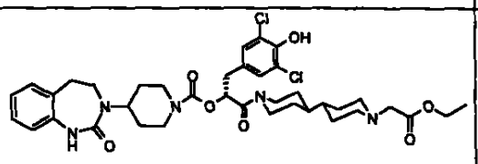
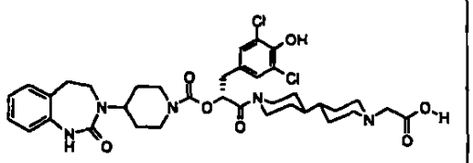
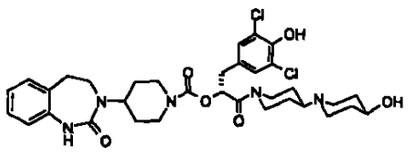
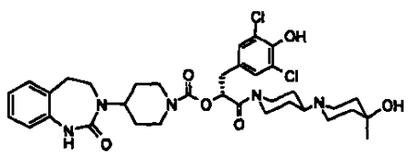
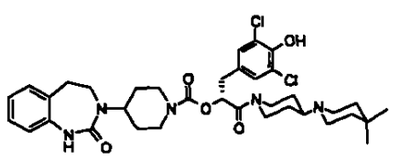
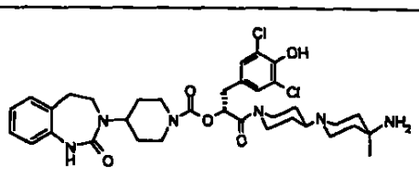
	Estructura	Nombre
(579)		Éster (R)-2-{4-[4-(2-carboxi-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(580)		Éster (R)-2-[1'-(3-etoxicarbonil-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(581)		Éster (R)-2-[1'-(3-carboxi-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1'-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(582)		Éster (R)-2-{4-[4-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(583)		Éster (R)-2-{4-[4-(3-carboxi-propionil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(584)		Éster (R)-2-{4-[1-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(585)		Éster (R)-2-{4-[1-(3-carboxi-propionil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(586)		Éster (R)-2-(1'-hidroxicarbamoilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

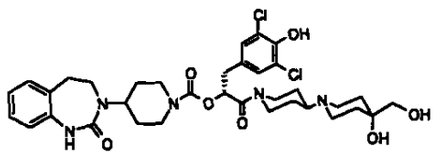
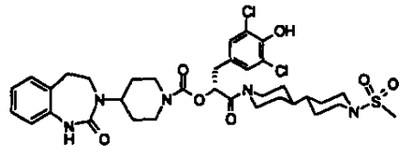
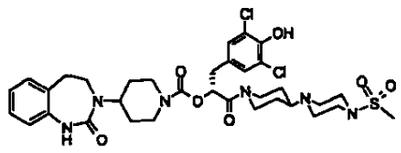
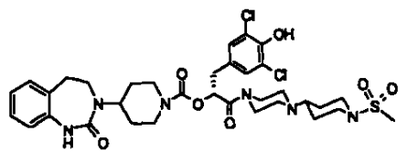
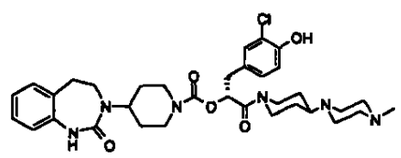
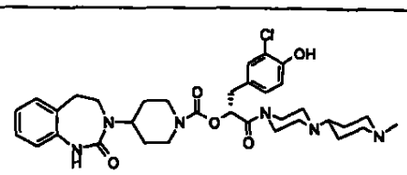
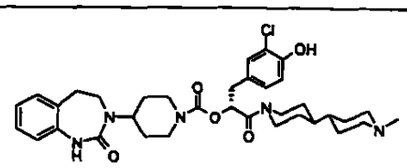
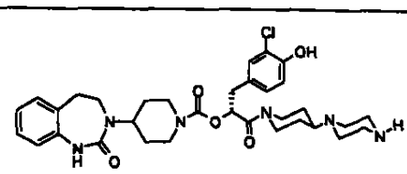
	Estructura	Nombre
(587)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-{1'-[(hidroxi-metilcarbamoil)-metil]-4,4'-bipiperidinil-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(588)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[1'-(metoxicarbamoil-metil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(589)		Éster (R)-2-[4-(4-hidroxicarbamoilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(590)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-{4-[(hidroxi-metil-carbamoil)-metil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(591)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-{4-[4-(metoxicarbamoil-metil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(592)		Éster (R)-2-[4-(1-hidroxicarbamoilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(593)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-{1-[(hidroxi-metil-carbamoil)-metil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(594)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-{4-[1-(metoxicarbamoil-metil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-4-piperidin-1-carboxílico

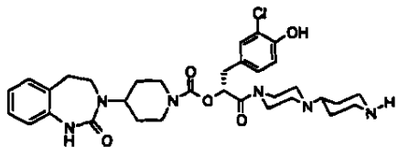
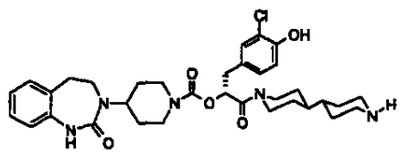
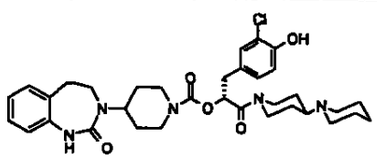
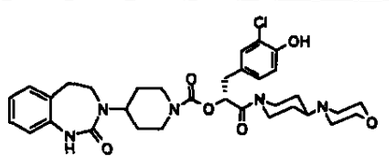
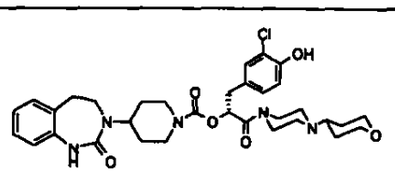
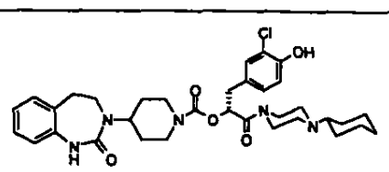
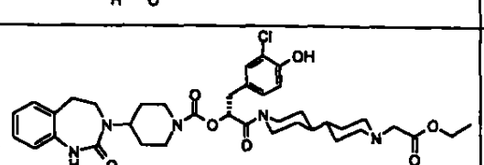
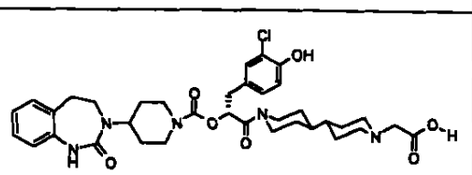
	Estructura	Nombre
(595)		Éster (R)-2-(4-etoxicarbonilmetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(596)		Éster (R)-2-(4-carboximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(597)		Éster (R)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido trans-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(598)		Éster (R)-2-[4-(4-carboximetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido trans-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(599)		Éster (R)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido cis-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(600)		Éster (R)-2-[4-(4-carboximetil-ciclohexil)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido cis-4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(601)		Éster (R)-2-(1'-etoxioxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(602)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-oxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

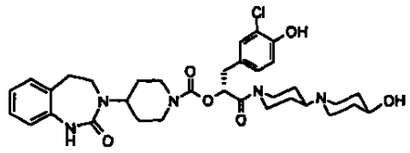
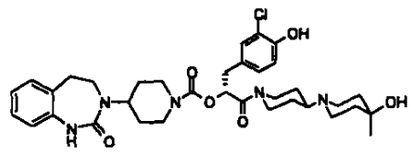
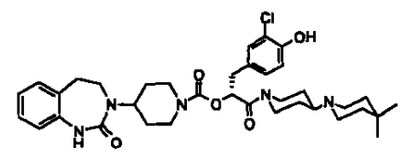
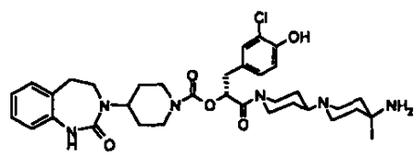
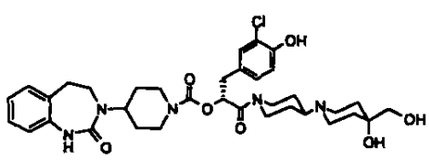
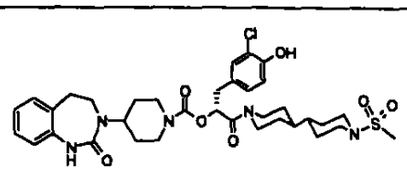
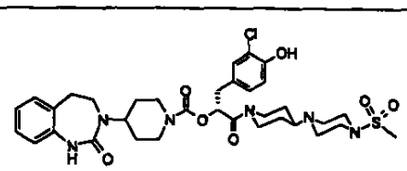
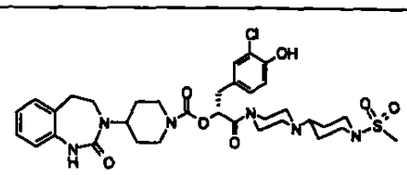
	Estructura	Nombre
(603)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-((S)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(604)		Éster (R)-2-[4-((S)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(605)		Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-((R)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(606)		Éster (R)-2-[4-((R)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(607)		Éster metílico de ácido (S)-1'-{(R)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(608)		Ácido (S)-1'-{(R)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(609)		Éster metílico de ácido (R)-1'-{(R)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico
(610)		Ácido (R)-1'-{(R)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico

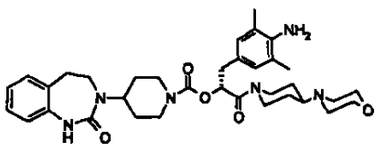
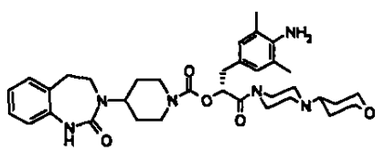
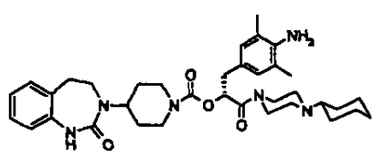
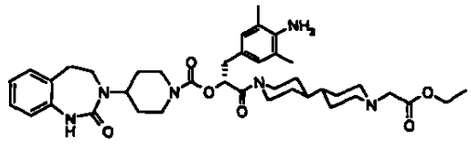
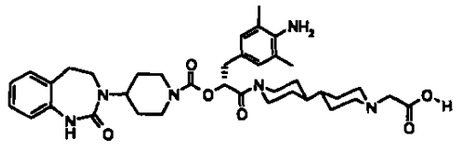
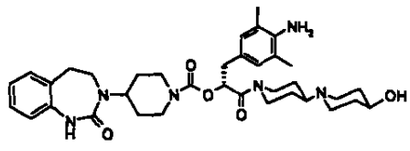
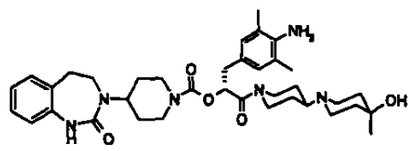
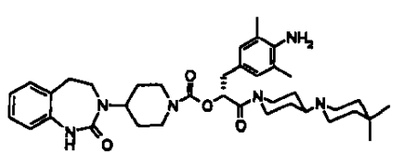
	Estructura	Nombre
(611)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(612)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(613)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(614)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(615)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(616)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(617)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(618)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

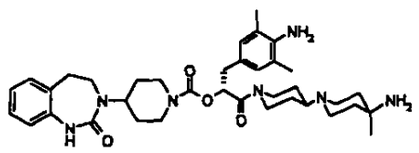
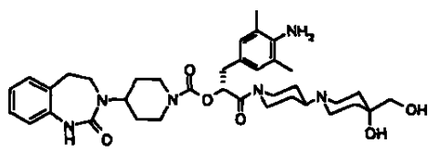
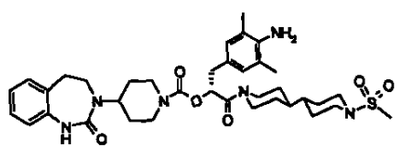
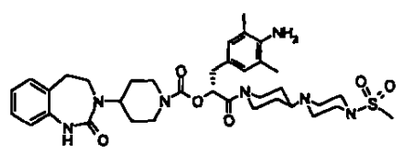
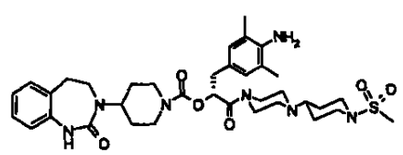
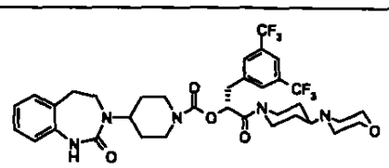
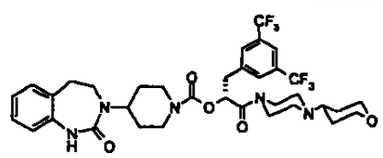
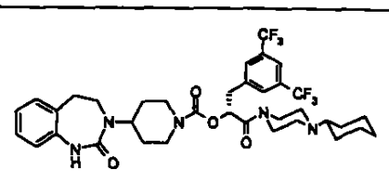
	Estructura	Nombre
(619)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(620)		Éster (R)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(621)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(622)		Éster (R)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(623)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(624)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(625)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(626)		Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

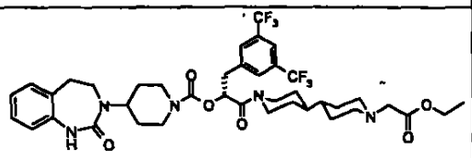
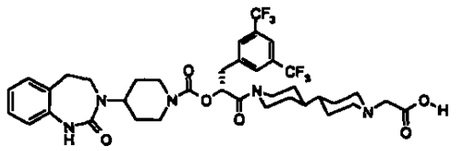
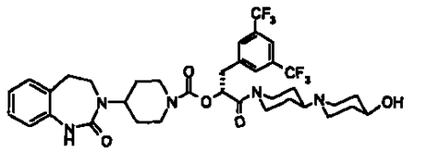
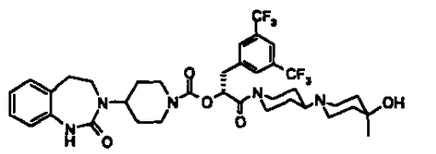
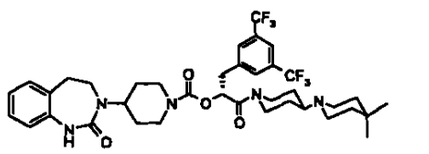
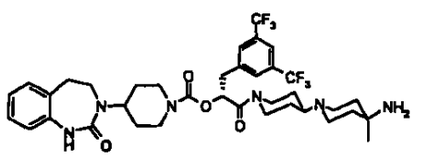
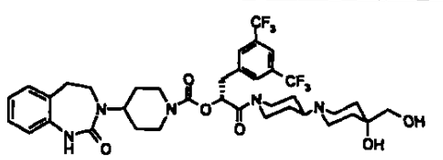
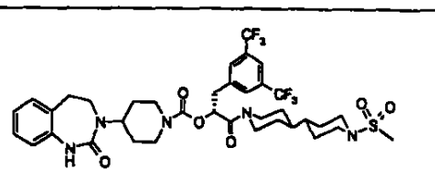
	Estructura	Nombre
(627)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(628)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(629)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(630)		Éster (R)-1-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(631)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(632)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(633)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(634)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

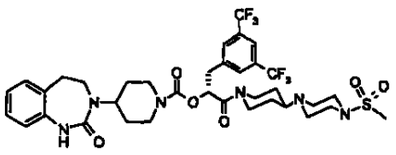
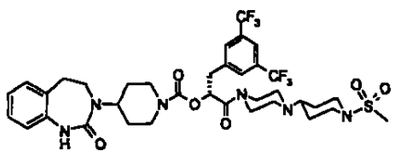
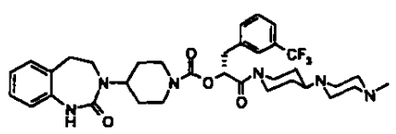
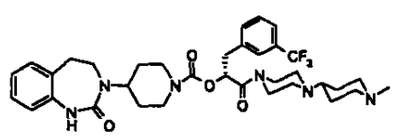
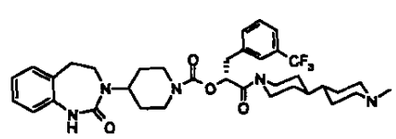
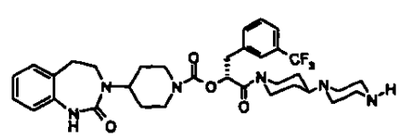
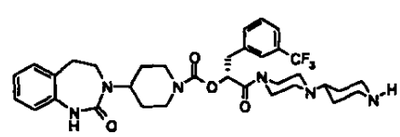
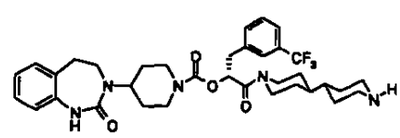
	Estructura	Nombre
(635)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(636)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(637)		Éster (R)-2-1,4'-bipiperidinil-1'-il-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(638)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-morfolin-4-il-pipendin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(639)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(640)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(641)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(642)		Éster (R)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipipendinil-1-il)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

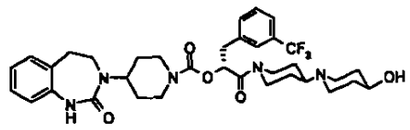
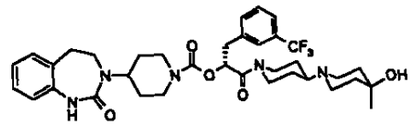
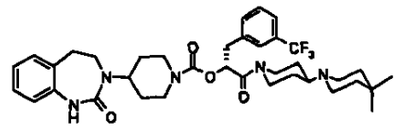
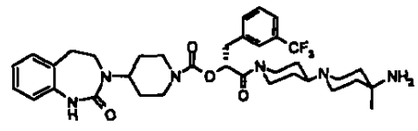
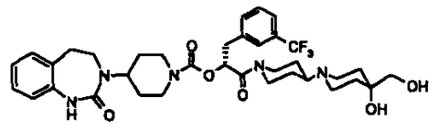
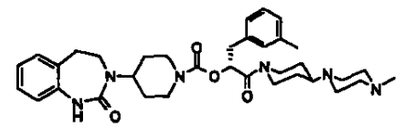
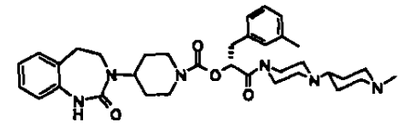
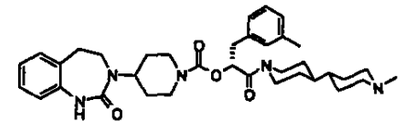
	Estructura	Nombre
(643)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(644)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(645)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(646)		Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(647)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(648)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(649)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(650)		Éster (R)-1-(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

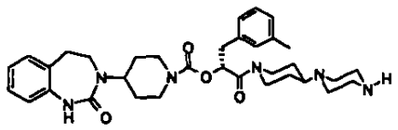
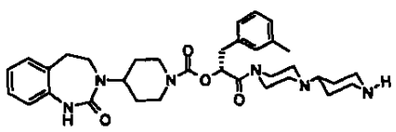
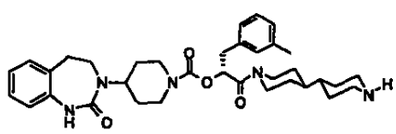
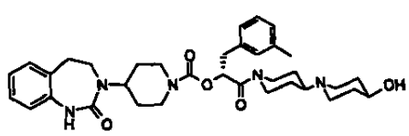
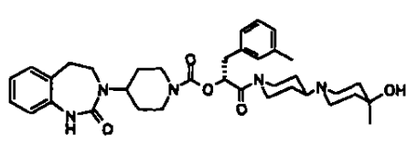
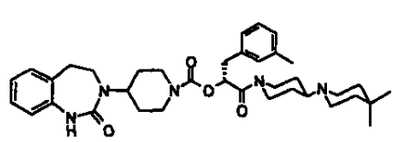
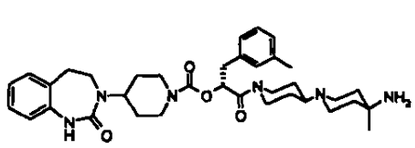
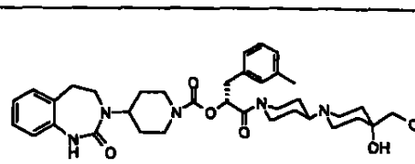
	Estructura	Nombre
(651)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(652)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(653)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(654)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(655)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(656)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(657)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(658)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

	Estructura	Nombre
(659)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(660)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(661)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(662)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(663)		Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(664)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(665)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(666)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

	Estructura	Nombre
(667)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(668)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(669)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(670)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(671)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(672)		Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(673)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(674)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

	Estructura	Nombre
(675)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(676)		Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(677)		Éster (R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)- etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(678)		Éster (R)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(679)		Éster (R)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(680)		Éster (R)-2-oxo-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)- 1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(681)		Éster (R)-2-oxo-(4-piperidin-5-il-piperazin-1-il)- 1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(682)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3 - benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

	Estructura	Nombre
(683)		Éster (R)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo- 1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(684)		Éster (R)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo- 1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(685)		Éster (R)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo- 1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(686)		Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(687)		Éster (R)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(688)		Éster (R)-1-(3-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(689)		Éster (R)-1-(3-metil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(690)		Éster (R)-1-(3-metil-bencil)-2-(1'-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

	Estructura	Nombre
(691)		Éster (R)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(692)		Éster (R)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(693)		Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(694)		Éster (R)-2-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(695)		Éster (R)-2-(4-hidroxi-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico
(696)		Éster (R)-2-(4,4-dimetil-1,4'-bipipendinil-1'-il)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(697)		Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico
(698)		Éster (R)-2-(4-hidroxi-4-hidroximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

sus enantiómeros, sis diastereoisómeros y sus sales

Los compuestos de la fórmula general (I) se preparan según métodos en principio conocidos Se han acreditado particularmentelos siguientes procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención:

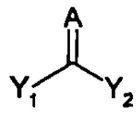
(a) para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), en la que todos los radicales están definidos como se ha mencionado al comienzo.

reacción de piperidinas de la fórmula general



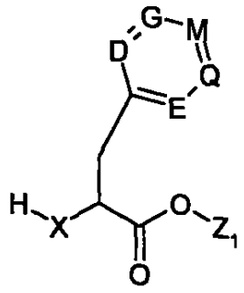
, (III)

en la que R^1 está definido como se ha mencionado al comienzo,
con derivados de ácido carbónico de la fórmula general



, (IV)

en que Y_1 e Y_2 significan grupos nucleófugos, que pueden ser iguales o diferentes, preferentemente el átomo de cloro, el grupo *p*-nitrofenoxi o triclorometoxi, caso de que A represente el átomo de oxígeno, o el átomo de cloro, caso de que A signifique el átomo de azufre,
y con compuestos de la fórmula general



, (V)

en que X, D, E, G, M y Q están definidos como se ha mencionado al comienzo y Z_1 representa un grupo protector para un grupo carboxi, por ejemplo un grupo alquilo-C_{1-6} o bencilo, pudiendo los grupos alquilo ser lineales o ramificados y pudiendo el grupo bencilo estar sustituido con uno o dos grupos metoxi. Se prefiere para Z_1 el grupo metilo, etilo, *terc* -

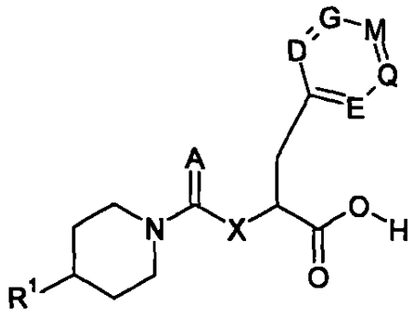
butilo o bencilo. Antes de llevar a cabo la reacción, las funciones ácido carboxílico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi, eventualmente presentes en el radical R^1 de un compuesto de fórmula (III) y/o en un compuesto de fórmula (V), pueden ser protegidas mediante radicales protectores adecuados, y los radicales protectores eventualmente utilizados son separados de nuevo, después de llevar a cabo la reacción, mediante métodos habituales para el experto

En una primera etapa, los compuestos de fórmula general (III) se hacen reaccionar con los derivados de ácido carbónico de la fórmula general (IV), por ejemplo en diclorometano, THF, piridina o sus mezclas, a una temperatura entre -20 y 50°C en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, piridina o etildiisopropilamina La etapa intermedia, que resulta de ello, se puede purificar o se puede hacer reaccionar ulteriormente sin purificación

La reacción de esta etapa intermedia con compuestos de la fórmula general (V) se efectúa asimismo en uno de los disolventes antes mencionados, y a una de las temperaturas antes mencionadas, en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, con o sin la adición de un reactivo de activación, tal como, p. ej , 4-dimetilaminopiridina Para la activación, los compuestos de la fórmula general (V) también se pueden desprotonizar mediante un hidruro de metal, tal como, p. ej., NaH o KH, pudiendo renunciarse en este caso a la presencia de la base o del reactivo de activación.

(b) Para la preparación de compuestos de de la fórmula general (I), en la que todos los radicales están definidos como se ha mencionado al comienzo·

acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general



, (VI)

en la que todos los radicales están definidos como se ha mencionado al comienzo, con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado al comienzo Antes de llevar a cabo la reacción, las funciones ácido carboxílico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi, eventualmente presentes en

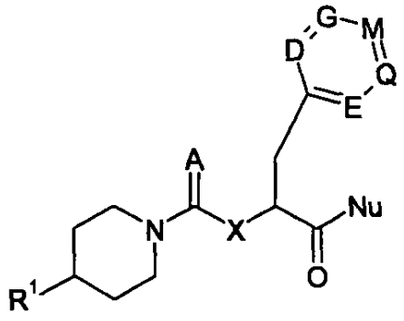
un compuesto de fórmula (VI) y/o en los radicales R^2 y R^3 de la amina de fórmula HNR^2R^3, pueden ser protegidas mediante radicales protectores adecuados, y los radicales protectores eventualmente utilizados son separados de nuevo, después de llevar a cabo la reacción, según métodos habituales para el experto

El acoplamiento se lleva a cabo preferentemente utilizando procedimientos conocidos de la química de los péptidos (véase, p ej. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2) , empleándose, por ejemplo, carbodiimidas, tales como, p ej diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o etil-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de 1*H*-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) Mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o de 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOObt) se puede aumentar la velocidad de la reacción Los acoplamientos se llevan a cabo, normalmente, con proporciones equimolares de los componentes de acoplamiento, así como del reactivo de acoplamiento en disolventes, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidona (NMP) o mezclas a base de éstos y a temperaturas entre -30 y +30°C, preferentemente entre -20 y +25°C En la medida en que sea necesario, como base auxiliar adicional se prefiere *N*-etildiisopropilamina (base de Hunig)

Como otro procedimiento de acoplamiento para la síntesis de compuestos de la fórmula general (I) se emplea el denominado "procedimiento del anhídrido" (véase, también M Bodanszky, "Peptide Chemistry", editorial Springer 1988, págs. -; 58/59 M Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", editorial Springer 1984, págs 21-27) Se prefiere el "procedimiento del anhídrido mixto" en la variante según Vaughan (J.R. Vaughan Jr , J Amer. Chem Soc. 73, 3547 (1951)), en la que, con empleo de éster isobutílico de ácido clorocarbónico en presencia de bases, tal como 4-metilmorfolina ó 4-etilmorfolina, se obtiene el anhídrido mixto a partir del ácido carboxílico de la fórmula general (VIII) a acoplar y el éster monoisobutílico de ácido carbónico La preparación de este anhídrido mixto y el acoplamiento con las aminas de la fórmula general HNR^2R^3 se efectúa en un procedimento de un solo recipiente, utilizando los disolventes precedentemente mencionados y a temperaturas entre –20°C y +25°C, preferentemente entre 0°C y +25°C.

(c) Para la preparación de compuestos de la fórmula general (I), en la que todos los radicales están definidos como se ha mencionado al comienzo·

acoplamiento de un compuesto de la fórmula general



, (VII)

con una amina de la fórmula general HNR^2R^3,

en la que todos los radicales están definidos como se ha mencionado al comienzo y Nu significa un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno, tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alquilsulfonilo con 1 a 10 átomos de carbono en la parte de alquilo, un grupo fenilsulfoniloxi o naftilsulfoniloxi mono-, di- o tri-sustituido eventualmente con átomos de cloro o bromo, con grupos metilo o nitro, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, un grupo *1H*-imidazol-1-ilo, un grupo 1*H*-pirazol-1-ilo eventualmente sustituido en el entramado de carbonos con uno o dos grupos metilo, un grupo *1H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo, 1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, un grupo vinilo, propargilo, *p*-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, pentafluorofenilo, piranilo o piridinilo, un grupo dimetilaminiloxi, 2(1*H*)-oxopiridin-1-il-oxi, 2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi, ftalimidiloxi, 1*H*-benzo-triazol-1-iloxi o azido Antes de llevar a cabo la reacción, las funciones ácido carboxílico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi, eventualmente presentes en un compuesto de fórmula (VII) y/o en los radicales R^2 y R^3 de la amina de fórmula HNR^2R^3, pueden ser protegidas mediante radicales protectores adecuados, y los radicales protectores eventualmente utilizados son separados de nuevo, después de llevar a cabo la reacción, según métodos habituales para el experto

La reacción se lleva a cabo en condiciones de Schotten-Baumann o de Einhorn, es decir los componentes se hacen reaccionar en presencia de al menos un equivalente de una base auxiliar, a temperaturas entre -50°C y +120°C, preferentemente entre -10°C y +30°C, y eventualmente en presencia de disolventes. Como bases auxiliares entran en consideración, preferentemente, hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, carbonatos de metales alcalinos, p. ej carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, acetatos de metales alcalinos, p ej. acetato de sodio o potasio, así como aminas terciarias, por ejemplo piridina, 2,4,6-trimetilpiridina, quinolina, trietilamina, *N*-etildiisopropilamina, *N*-etildiciclohexilamina, 1,4-di-azabiciclo[2,2,2]octano ó 1,8-diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-eno, como disolventes, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona o mezclas de los mismos, si como bases auxiliares se

utilizan hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos a acetatos de metales alcalinos, se puede añadir a la mezcla de la reacción también agua como co-disolvente

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención contienen uno o varios centros de quiralidad. Si están presentes, por ejemplo, dos centros de quiralidad, entonces los compuestos pueden manifestarse en forma de dos pares de antípodas diastereoisómeros La invención abarca a los isómeros individuales, al igual que a sus mezclas

La separación de los respectivos diastereoisómeros se consigue en virtud de sus diferentes propiedades físico-químicas, p ej mediante cristalización fraccionada a partir de disolventes adecuados, mediante cromatografía de líquidos a alta presión o cromatografía en columna, con empleo de fases estacionarias quirales o, preferentemente, aquirales

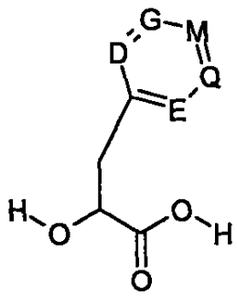
La separación de los racematos que caen bajo la fórmula general (I) se consigue, por ejemplo, mediante HPLC en fases estacionarias quirales adecuadas (p ej. Chiral AGP, Chiralpak AD) Racematos, que contienen una función de carácter básico o ácido, se pueden separar también a través de las sales diastereoisómeras ópticamente activas que se forman en la reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)-tartárico, ácido (+)- o (-)-diacetiltartárico, tartrato de (+)- o (-)-monometilo o ácido (+)- o (-)-canfosulfónico. o berin con una base ópticamente activa, por ejemplo con (*R*)-(+)-1-feniletilamina, (*S*)-(-)-1-feniletilamina o (*S*)-brucina

Según un procedimiento habitual para la separación de isómeros, el racemato de un compuesto de la fórmula general (I) se hace reaccionar con uno de los ácidos o bases ópticamente activos precedentemente indicados en cantidad equimolar en un disolvente, y las sales ópticamente activas, diastereoisómeras, cristalinas, obtenidas se separan aprovechando su diferente solubilidad Esta reacción puede llevarse a cabo en todo tipo de disolventes, siempre que éstos presenten una diferencia suficiente en relación con la solubilidad de las sales Preferentemente, se utilizan metanol, etanol o sus mezclas, por ejemplo en la relación en volumen 50.50. Acto seguido, cada una de las sales ópticamente activas se disuelve en agua, se neutraliza cuidadosamente con una base, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o con un ácido adecuado, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido o ácido metanosulfónico acuoso y, con ello, se obtiene el correspondiente compuesto libre en la forma (+) o (-)

En cada caso sólo el enantiómero (*R*) o (*S*) o bien una mezcla de dos compuestos diastereoisómeros ópticamente activos, que caen bajo la fórmula general (I) se obtiene también llevando a cabo las síntesis antes descritas en cada caso con un componente de la reacción con configuración (*R*) o (*S*) adecuado

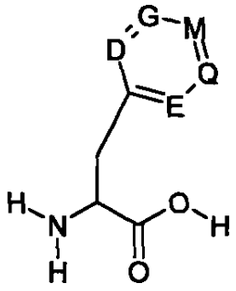
En el caso de que el grupo X en compuestos de la fórmula general (V) represente el átomo de oxígeno, pueden obtenerse los ácidos hidroxicarboxílicos requeridos para la

síntesis de la fórmula general



,(VIII)

a partir de compuestos de la fórmula general

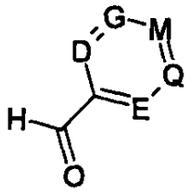


,(IX)

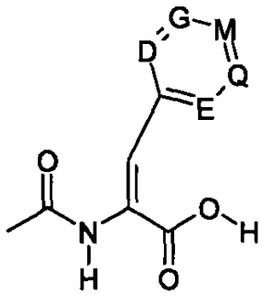
estando definidos D, E, G, M y Q en las dos fórmulas como se ha mencionado al comienzo

Mediante diazotización de compuestos de la fórmula general (IX) con un reactivo de diazotización adecuado, preferentemente nitrito de sodio en medio ácido, se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (VIII) Al emplear compuestos puros en cuanto a los enantiómeros se obtienen los correspondientes compuestos de ácidos hidroxicarboxílicos puros en cuanto a los enantiómeros, discurriendo la reacción bajo retención de la configuración

Un acceso alternativo a compuestos de la fórmula general (VIII) consiste en la reacción de aldehídos de la fórmula general (X) con N-acetilglicina an acetanhídrido como disolvente en presencia de acetato de metal alcalino, preferiblemente acetato de sodio o potasio a una temperatura adecuada, preferiblemente a 80-130°C.



,(X)

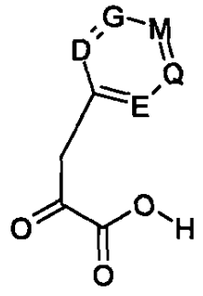


,(XI)

Las azalactonas resultantes de forma primaria se hidrolizan, sin aislamiento, para dar

los compuestos de la fórmula general (XI)

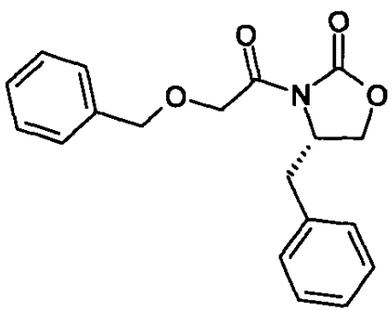
Mediante reacción ulterior en presencia de ácidos minerales acuosos, tales como ácido sulfúrico, fosfónco o clorhídrico, pero prefenblemente de ácido clorhídrico, se obtienen compuestos de la fórmula general (XII). Éstos se transforman luego con agentes reductores adecuados en los compuestos de la fórmula general (VIII)



,(XII)

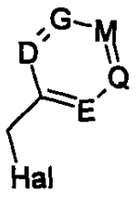
Como agentes reductores se pueden utilizar borohidruros de metales alcalinos, tales como borohidruro de sodio o potasio. Otros agentes reductores los representan clorodialquilboranos, tal como clorodicicIohexilborano. Si se usan clorodialquilboranos quirales, tales como. p. ej. B-clorodiisopinocanfenilborano, los compuestos de la fórmula general (VIII) se pueden aislar en forma pura en cuanto a los enantiómeros

Otro acceso a compuestos de la fórmula general (VIII) consiste en la alquilación del compuesto (XIII)



, (XIII)

con halogenuros de ari- o heteroaril-metilo de la fórmula general



, (XIV)

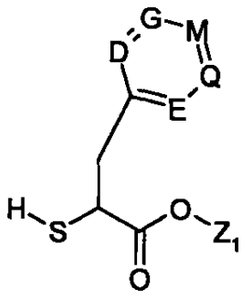
en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, y D, E, G, Q y E están definidos como se ha mencionado al comienzo, en analogía a métodos conocidos por la bibliografía

(Michael T Crimmins, Kyle A Emmitte y Jason D Katz, Org Lett. 2, 2165-2167 [2000])

Los productos diastereoisómeros resultantes pueden separarse luego con ayuda de métodos físico-químicos, preferiblemente con ayuda de métodos cromatográficos o por recristalización La separación hidrolítica del agente auxiliar quiral y la separación del grupo portector de bencilo abre asimismo un acceso a compuestos hidroxicarboxílicos puros en cuanto a los enantiómeros de la fórmula general (V)

La reacción ulterior de compuestos de la fórmula general (VIII) para dar compuestos de la fórmula general (V) se efectúa en un medio alcohólico, preferentemente en metanol o etanol, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico La reacción se puede efectuar, alternativamente, mediante reacción en disolventes alcohólicos, preferiblemente metanol, con cloruro de tionilo

En el caso de que el grupo X en compuestos de la fórmula general (V) represente el átomo de azufre, pueden obtenerse los ácidos tiocarboxílicos, requeridos para la síntesis, de la fórmula general



,(XV)

en la que D, E, G, M y Q están definidos como se ha mencionado al comienzo y Z_1 representa un grupo protector descrito bajo el procedimiento (a) para un grupo carboxi, a partir de compuestos de la fórmula general (V), en la que X representa el átomo de oxígenot

Mediante una reacción de Mitsunobu de los compuestos de la fórmula general (V) con ácidos alquiltio-C_{1-6}-carboxílicos, pudiendo la cadena de alquilo ser lineal o ramificada, pero representa preferiblemente el grupo metilo, se obtienen los correspondientes ésteres de ácidos alquiltiocarboxílicos de estos compuestos. Éstos se pueden hidrolizar, según métodos conocidos, para dar los compuestos de la fórmula general (XV) (Bert Strijtveen y Richard M. Kellogg, J Org. Chem 51, 3664-3671 [1986])

Todos los compuestos de la fórmula general (I), que contienen funciones amino primarias o secundarias, hidroxi o hidroxicarbonilo se obtienen, preferiblemente a partir de precursores provistos de grupos protectores Como grupos protectores para funciones amino entran en consideración, por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo, 2-nitro-benciloxicarbonilo, 4-nitro-benciloxicarbonilo, 4-metoxi-benciloxicarbonilo, 2-cloro-benciloxicarbonilo, 3-cloro-benciloxicarbonilo, 4-cloro-benciloxicarbonilo, 4-bifenilil-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo ó 3,5-dimetoxi-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo, un

grupo alcoxicarbonilo con un total de 1 a 5 átomos de carbono en la parte de alquilo, por ejemplo el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, 1-metilpropoxi-carbonilo, 2-metilpropoxi-carbonilo o *terc*.-butiloxicarbonilo, el grupo aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-(1,1-dimetiletoxi)carbonilo ó 9-fluorenilmetoxicarbonilo o un grupo formilo, acetilo o trifluoroacetilo.

Como grupo protector para funciones hidroxi entra en consideración, por ejemplo, un grupo trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilo, *terc*.-butildimetilsililo o *terc*.-butildifenilsililo, un grupo terc -butilo, bencilo, 4-metoxibencilo ó 3,4-dimetoxibencilo.

Como grupo protector para funciones hidroxicarbonilo entra en consideración, por ejemplo, un grupo alquilo con un total de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*.-butilo, alilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo ó 4-metoxibencilo.

Los compuestos de la fórmula general (I) obtenidos, en la medida en que contengan funciones de carácter básico, pueden transformarse, en particular para aplicaciones farmacéuticas, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. En calidad de ácidos entran para ello en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, *ácido p*-toluensulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico

Además, los nuevos compuestos de la fórmula (I), en el caso de que contengan una función ácido carboxílico, se pueden transformar en sus sales por adición con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales por adición fisiológicamente compatibles Como bases entran en consideración para ello, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, ciclohexilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina

La presente invención se refiere a racematos, en la medida en que los los compuestos de la fórmula general (I) sólo posean un elemento de quiralidad Sin embargo, la solicitud abarca también los pares de antípodas diastereoisómeros individuales o sus mezclas, las cuales se presentan cuando está presente más de un elemento de quiralidad en los compuestos de la fórmula general (I), así como los enantiómeros ópticamente activos individuales, a partir de los cuales se pueden constituir los racematos mencionados

Asimismo, quedan abarcados por el objeto de esta invención los compuestos conformes a la invención, incluidas sus sales, en las que uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno están intercambiados por deuterio

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente

compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas que se atribuyen a sus propiedades antagonistas de CGRP selectivas. Otro objeto de la invención son medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y su preparación.

Los nuevos compuestos precedentemente mencionados y sus sales fisiológicamente compatibles poseen propiedades antagonistas de CGRP y muestran buenas afinidades en estudios de unión al receptor de CGRP Los compuestos presentan en los sistemas de ensayo farmacológicos seguidamente descritos propiedades antagonistas de CGRP

Para la detección de la afinidad de los compuestos precedentemente mencionados por receptores de CGRP humanos y de sus propiedades antagonistas se llevaron a cabo los siguientes ensayos

A. Estudios de unión con células SK-N-MC (que expresan el receptor de CGRP humano)

Células SK-N-MC se cultivan en "medio de Eagle modificado por Dulbecco". Se retira el medio de cultivos confluentes Las células se lavan dos veces con tampón PBS (Gibco 041-04190 M), se desprenden mediante la adición de tampón PBS,mezclado con EDTA al 0,02%, y se aíslan mediante centrifugación. Después de la resuspensión én 20 ml de "solución de sales equilibrada - Balanced Salts Solution" [BSS (en mM): NaCl 120, KCl 5,4, $NaHCO_3$ 16,2, $MgSO_4$ 0,8, $NaHPO_4$ 1,0, $CaCl_2$ 1,8, D-glucosa 5,5, HEPES 30, pH 7,40] las células se centrifugan dos veces a 100 x g y se resuspenden en BSS. Después de determinar el número de células, éstas se homogeneizan con ayuda de un Ultra-Turrax y se centrifugan durante 10 minutos a 3000 x g El sobrenadante se desecha y el sedimento se recentrifuga en tampón Tris (Tris 10 mM, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,40), enriquecido con albúmina de suero bovino al 1% y bacitracina al 0,1%, y se resuspende (1 ml / 1000000 células). El homogeneizado se congela a -80°C Las preparaciones de membrana son estables en estas condiciones durante más de 6 semanas

Después de la descongelación, el homogeneizado se diluye en la relación 1 10 con tampçon de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,40) y se homogeneiza durante 30 segundos con un Ultra-Turrax 230 µl del homogeneizado se incuban durante 180 minutos a la temperatura ambiente con 50 pM de péptidos relacionados con el gen de ^{125}I-yodotirosilo-calcitonina (Amersham) y concentraciones crecientes de las sustancias de ensayo en un volumen total de 250 µl. La incubación se finaliza mediante filtración rápida a través de filtros de fibras de vidrio GF/B tratados con polietilenimina (al 0,1%) mediante un recolector de células. La radiactividad unida a la proteína se determina con ayuda de un contador Gamma. Como unión no específica se define la radiactividad ligada tras la presencia de 1 µM de CGRP-alfa humana durante la incubación

El análisis de las curvas de concentración-unión se efectúa con ayuda de una adaptación de la curva no lineal sustentada por ordenador

Los compuestos mencionados al comienzo muestran en el ensayo descrito valores $CI_{50} \leq 10000$ nM.

B Antagonismo de CGRP en células SK-N-MC

Células SK-N-MC (1 millón de células) se lavan dos veces con 250 µl de tampón de incubación (HEPES de Hanks, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM, BSA al 1%, pH 7,4) y se preincuban a 37°C durante 15 minutos Tras la adición de CGRP (10 µl) como agonista en concentraciones crecientes (10^{11} a 10^{6} M) o, adicionalmente, de sustancia en 3 a 4 concentraciones diferentes se incuba otra vez durante 15 minutos

A continuación, cAMP intracelular se extrae mediante la adición de 20 µl de HCl 1M y centrifugación (2000 x g, 4°C durante 15 minutos). Los sobrenadantes se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan a 20°C

Los contenidos en cAMP de las muestras se determinan mediante radioinmunoensayo (firma Amersham) y se calculan gráficamente los valores pA_2 de sustancias de acción antagonista.

Los compuestos conformes a la invención muestran en el modelo de ensayo *in vitro* descrito propiedades antagonistas de CGRP en un intervalo de dosis entre 10^{12} y 10^{5} M

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los compuestos conformes a la invención y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles se adecuan, por consiguiente, para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, en particular migraña o cefalea en acúmulos. Además, los compuestos conformes a la invención influyen positivamente también sobre las siguientes enfermedades:
diabetes mellitus no dependiente de insulina ("NIDDM"), síndrome del dolor regional complejo (CRPS1), enfermedades cardiovasculares, tolerancia a la morfina, dipepsias condicionadas por la toxina de Clostridium, enfermedades de la piel, en particular lesiones de la piel térmicas y condicionadas por la radiación, incluido eritema solar, enfermedades inflamatorias p. ej enfermedades inflamatorias de las articulaciones (artritis), inflamaciones neurógenas de la mucosa oral, enfermedades inflamatorias de los pulmones, rinitis alérgica, asma, enfermedades que van acompañadas de un ensanchamiento desmesurado de los vasos y de hiperemia de los tejidos reducida condicionada por ello, p. ej choque y sepsis. Además de ello, los compuestos conformes a la invención muestran un efecto calmante de estados de dolor en general.

La sintomatología de sofocos menopáusicos, provocados por un ensanchamiento de los vasos y por una hemorragia incrementada, de mujeres deficientes en estrógenos, así

como de pacientes de carcinoma de próstata tratados con gormonas se ve favorablemente influenciada de forma preventiva y terapéutica aguda por los antagonistas de CGRP de la presente solicitud, distinguiéndose este enfoque terapéutico antes de la sustitución hormonal por pocos efectos secundarios.

La dosificación necesaria para alcanzar un correspondiente efecto asciende, convenientemente en el caso de administración intravenosa o subcutánea, a 0,0001 hasta 3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,01 hasta 1 mg/kg de peso corporal y, en el caso de administración oral, nasal o por inhalación, a 0,01 hasta 10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal, en cada caso 1 a 3 veces al día

En la medida en que se efectúe el tratamiento con antagonistas de CGRP y/o inhibidores de la liberación de CGRP como complemento a una sustitución hormoanl habitual, se aconseja una reducción de las dosificaciones precedentemente indicadas, pudiendo ascender entonces la dosificación a 1/5 de los límites inferiores indicados precedentemente hasta 1/1 de los límites superiores indicados precedentemente

Los compuestos preparados conforme a la invención pueden aplicarse solos o, eventualmente, en combinación con otras sustancias activas para el tratamiento de la migraña por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, transdermal o por vía oral, siendo particularmente adecuadas formulaciones de aerosol para la inhalación. Las combinaciones se pueden administrar de forma simultánea o secuencialmente.

Clases de principios activos imaginaibles como participantes en la combinación son, p ej antieméticos, procinéticos, neurolépticos, antidepresivos, antagonistas de neuroquinina, bloqueadores del receptor de angiotensina (antagonistas de angiotensina II), inhibidores de iNOS, antagonistas de AMPA, anticonvulsivos, antagonistas del receptor H1 de histamina, antimuscarínicos, bloqueadores β, agonistas α y antagonistas α, ergotalcaloides, analgésicos débiles, antiflogísticos no esteroides, corticosteroides, anatagonistas del calcio, agonistas de $5\text{-}HT_{1B/1D}$ u otros agentes anti-migraña, que, junto con una o más sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales inertes, p ej con almidón de maíz, lactosa, azucar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa, tal como grasa dura o sus mezclas, pueden ser incorporados en preparados galénicos habituales. tales como comprimidos, grageas, cásulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios

Para las combinaciones antes mencionadas entran en consideración, por lo tanto, como otras sustancias activas, por ejemplo los antiflogísticos no esteroides Aceclofenac, Acemetacina, ácido acetilsalicílico, Azatioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen,

Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Indometacina, Ketoprofeno, Leflunomida, Lornoxicam, ácido mefenámico, Naproxen, fenilbutazona, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac o sus sales farmacéuticamente compatibles, así como Meloxicam y otros inhibidores selectivos de COX2, tales como, por ejemplo, Rofecoxib y Celecoxib.

Además, pueden utilizarse ergotamina, dihidroergotamina, Metoclopramid, Domperidona, Difenhidramina, Ciclizina, Prometazina, Cloropromazina, Vigabatrina, Timolol, Isomethepteno, Pizotifen, Botox, Gabapentina, Topiramat, Riboflavina, Montelukast, Lisinopril, Procloroperazina, dexametasona, Flunarizina, dextropropoxifeno, Meperidina, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidina, Indoramina, Carbamazepina, fenitoina, Valproat, Amitriptilina, Lidocaína o Diltiazem y otros agnistas de 5-$HT_{1B/1D}$, tales como, p ej. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan y Zolmitriptan.

La dosis para estas sustancias activas asciende en este caso, convenientemente, a 1/5 de la dosificación más baja habitualemente aconsejada hasta 1/1 de la dosificación normalmente aconsejada, es decir por ejemplo 20 a 100 mg de Sumatriptan

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos conformes a la invención como valiosos coadyuvantes para la producción y purificación (cromatografía de afinidad) de anticuerpos así como, tras una marcación radiactiva adecuada, por ejemplo por titulación de precursores adecuados, por ejemplo por hidrogenación catalítica con tritio o reemplazamiento de átomos de halógeno por tritio, en ensayos RIA y ELISA y como coadyuvantes diagnósticos o analíticos en la investigación de neurotransmisores

Parte experimental

Para compuestos preparados hay presentes, por norma general, espectros IR, ^{1}H-RMN y/o de masas.

Si no se indica de otro modo, los valores R_f se determinan empleando placas preparadas de CCD de gel de sílice 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, nº de artículo 1.05714) sin saturación de la cámara.

Los valores R_f determinados bajo la denominación Polygram se comprueban empleando láminas preparadas de CCD Polygram SIL G/UV_{254} (revestidas con 0,2 mm de gel de sílice) de la firma Macherey-Nagel (Duren, nº de artículo 805 021).

Los valores R_f determinados bajo la denominación Polygram-Alox se comprueban empleando láminas preparadas de CCD Polygram Alox N/UV_{254} (revestidas con 0,2 mm de óxido de aluminio) de la firma Macherey-Nagel (Düren, nº de artículo 802 021).

Las relaciones indicadas en los agentes eluyentes se refieren a unidades de volumen de los respectivos disolventes Las unidades de volumen indicadas en el caso de NH_3 se

refieren a una solución convencional de NH_3 en agua

Si no se indica de otro modo, las soluciones de ácidos, bases y sales utilizadas en los tratamientos de las soluciones de reacción son sistemas acuosos de las concentraciones indicadas.

Para las purificaciones cromatográficas se utiliza gel de sílice de la firma Millipore (MATREX®, 35-70 µm).

Para las purificaciones cromatográficas se utiliza óxido de aluminio de la firma ICN Biomedicals (Eschwege, número de artículo 02090) Conforme a los datos del fabricante, antes del uso se crea la etapa de actividad requerida

Los datos de HPLC indicados se miden con los parámetros recogidos más abajo:

Mëtodo A:

Tiempo (min)	Porcentaje en volumen de agua (con ácido fórmico al 0,1%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	95	5

Columna analítica: Columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (enlace estable) - C18, 3 5 µm, 4,6 x 75 mm; temperatura de la columna. 30°C, caudal: 0,8 mL / min; volumen de inyección: 5 µL; detección a 254 nm

Método B:

Tiempo (min)	Porcentaje en volumen de agua (con ácido fórmico al 0,1%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	95	5

Columna analítica Waters Symmetry C18, 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de la columna. 30°C; caudal. 0,8 mL / min, volumen de inyección. 5 µL, detección a 254 nm

Método C:

Tiempo (min)	Porcentaje en volumen de agua (con ácido fórmico al 0,1%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Columna analítica. columna Zorbax (Agilent Technologies), Bonus-RP C14, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm, temperatura de la columna: 30°C, caudal. 0,8 mL / min; volumen de inyección 5 µL, detección a 254 nm

Método D:

Tiempo (min)	Porcentaje en volumen de agua (con ácido fórmico al 0,1%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%)
0	95	5
8	50	50
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Columna analítica: Columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (enlace estable) - C18, 3,5 µm; 4,6 x 75 mm, temperatura de la columna: 30°C, caudal. 0,8 mL / min; volumen de inyección: 5 µL, detección a 254 nm

Método E:

Tiempo (min)	Porcentaje en volumen de agua (con ácido fórmico al 0,1%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%)
0	95	5
4,5	10	90
5	10	90
5,5	90	10

Columna analítica: Columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (enlace estable) - C18; 3,5 µm, 4,6 x 75 mm, temperatura de la columna: 30°C, caudal 1,6 mL / min, volumen de inyección: 5 µL, detección a 254 nm

Método F:

Tiempo (min)	Porcentaje en volumen de agua (con ácido trifluoroacético al 0,04%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido trifluoroacético al 0,04%)
0	80	20
30	20	80

Columna analítica: Waters Symmetry C8, 5 µm, 4,6 x 150 mm, temperatura de la columna: 25°C, caudal: 1,3 mL / min, volumen de inyección: 5 µL, detección a 254 nm

En el caso de purificaciones por HPLC preparativas se utilizan, por norma general, los mismo gradientes que se emplearon en el cálculo de los datos analíticos por HPLC
La recogida de los productos se realiza con control de la masa, las fracciones que contienen producto se reunen y liofilizan.
En el caso de que falten datos más precisos de la configuración, queda abierto que se trate de enantiómeros puros o si se ha iniciado una racemización parcial o incluso total

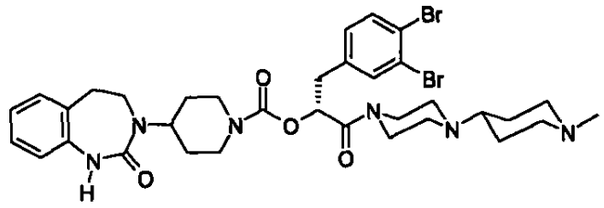
En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas.

Boc	*terc* .-butoxicarbonilo
Cyc	ciclohexano
DCM	diclorometano
DIPE	diisopropiléter
DMF	*N,N*-dimetilformamida
EtOAc	éster etílico de ácido acético
EtOH	etanol
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
semiconc.	semiconcentrado
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HOAc	ácido acético
HOBt	1-hidroxibenzotriazol-hidrato
i. vac.	in vacuo (en vacío)
KOH	hidróxido de potasio

conc.	concentrado
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
NaOAc	acetato de sodio
NaCl	cloruro de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
n.c	no comprobado
PE	éster de petróleo
TA	temperatura ambiente
TBME	*terc.*-butilmetiléter
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico



1a Ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3,4-dibromo-fenil)-acrílico

Una mezcla a base de 22,1 g (83,7 mmol) de 3,4-dibromobenzaldehído, 14,7 g (126 mmol) de N-acetilglicina y 10,3 g (126 mmol) de NaOAc en 100 mL de acetanhídrido se calentó durante 1,5 h hasta 118°C (temperatura interna) Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfnó hasta aprox 100°C y luego se mezcló en porciones con 20 g de hielo (reacción exotérmica), manteniéndose la temperatura interna por debajo de 120°C La mezcla de reacción se calentó durante otras 2 h hasta 95°C, luego se añadió a una mezcla a base de 240 mL de agua y 120 mL de tolueno y se continuó agitando durante 1 h a TA. El precipitado se filtró con succión, se lavó en cada caso con 50 mL de tolueno y agua y se secó durante una noche a 40°C en la estufa de aire circulante

Rendimiento. 20,8 g (69 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 362/364/366 (2 Br)

R_f = 0,19 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90 10 1)

1b Ácido 3-(3,4-dibromo-fenil)-2-oxo-propiónico

A una solución de 11,98 g (32,82 mmol) de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3,4-dibromo-fenil)-acrílico en 90 mL de N-metil-2-pirrolidinona se añadieron 125 mL de HCl 4 M enfriado con hielo y, a continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h La solución de reacción, enfriada hasta 40°C, se vertió sobre 450 mL de agua, y la suspensión resultante se mezcló con 300 mL de tolueno y se continuó agitando durante una noche La fase orgánica se extrajo con agua hasta que se formó un precipitado entre las fases. Éste se filtró con succión, las fases se separaron, la fase en tolueno se concentró hasta la mitad, se mezcló de nuevo con agua y el precipitado resultante se filtró con succión Éste se reunió luego con el primer precipitado y se secó a 50°C en la estufa de aire circulante

Rendimiento 5,73 g (54 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 319/321/323 (2 Br)

R_f = 0,17 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80.20 2)

1c Ácido (R)-3-(3,4-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución, enfriada hasta -35°C, de 5,1 g (15,8 mmol) de ácido 3-(3,4-dibromo-fenil)-2-oxo-propiónico y 2,2 mL (15,8 mmol) de trietilamina en 20 mL de THF se añadió gota a gota, en el espacio de 30 min, una solución de 6,1 g (19,0 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 40 mL de THF, y la mezcla de reacción se mantuvo durante 1 h a esta temperatura. La solución de reacción se mezcló cuidadosamente con 30 mL de NaOH 1 M (exotérmico) y 30 mL de TBME, se continuó agitando durante 15 min, la fase orgánica se separó, y ésta se extrajo luego con 25 mL de agua y 15 mL de NaOH 1 M Las fases acuosas reunidas se acidificaron con HCl 2 M, se extrajeron tres veces, en cada caso con 40 mL de TBME y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70 30·3)

Rendimiento: 3,2 g (63 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 321/323/325 (2 Br)

Tiempo de retención (HPLC): 7,0 min (método A)

1d Éster etílico de ácido (R)-3-(3,4-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución, enfriada hasta 0°C, de 3,2 g (9,9 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 40 mL de EtOH seco se añadieron gota a gota 0,8 mL (10,9 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 1 h a TA. La solución de reacción se concentró i.vac , el residuo se mezcló con 30 mL de DCM y se filtró del precipitado insoluble. Después de separar el disolvente, se obtuvo el producto en forma de un aceite viscoso, que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación

Rendimiento: 3,1 g (88 % de la teoría)

ESI-MS. $(M+H)^+$ = 351/353/355 (2 Br)

Tiempo de retención (HPLC): 8,1 min (método A)

1e Cloruro de 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonilo

A una solución, enfriada hasta 0°C, de 2,5 g (10,2 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona y 2,6 mL (14,9 mmol) de etildiisopropilamina en 75 mL de DCM se añadieron 6.0 g (12,1 mmol) de fosgeno (al 20 por ciento en peso en tolueno) y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 30 min a esta temperatura La solución de reacción se calentó hasta TA, se concentró i vac hasta aprox 50 mL, se filtró sobre gel de sílice, éste se lavó con 200 mL de DCM/EtOAc (1 1) y los filtrados orgánicos reunidos se concentraron de nuevo i vac El residuo se mezcló agitando con DIPE, se filtró con succión y se secó i vac

Rendimiento: 2,4 g (77 % de la teoría)

R_f = 0,43 (gel de sílice, DCM/EtOAc 1 1)

1f Éster (R)-2-(3,4-dibromo-fenil)-1-etoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución, enfriada hasta 0°C, de 2,90 g (8,24 mmol) de éster etílico de ácido (R)-3-(3,4-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 50 mL de THF seco se añadieron en porciones 362 mg (al 55% en aceite mineral, 9,06 mmol) de NaH y se continuó agitando durante otros 30 min a esta temperatura, formándose una suspensión parda oscura A continuación, se añadieron en porciones, bajo enfriamiento, 2,15 g (6,99 mmol) de cloruro de 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonilo, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se mezcló con 50 mL de solución semisaturada de $NaHCO_3$, se extrajo dos veces, en cada caso con 50 mL de EtOAc, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 50 mL de solución saturada de NaCl y la fase orgánica se filtró sobre Na_2SO_4 Después de separar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Cyc 3·1).

Rendimiento: 3,64 g (84 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 622/624/626 (2 Br)

Tiempo de retención (HPLC): 10,0 min (método A)

1g Éster (R)-1-carboxi-2-(3,4-dibromo-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 3,64 g (5,83 mmol) de éster (R)-2-(3,4-dibromo-fenil)-1-etoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 70 mL de THF se añadió, a TA, una solución de 210 mg (9,0 mmol) de

LiOH*H_2O en 40 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a TA Se concentró i.vac , el residuo se recogió en 100 mL de agua, se mezcló con agitación con HCl 1 M hasta la reacción de carácter ácido, el precipitado se separó por filtración y éste se secó en la estufa de secado en vacío a 50°C El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento 3,36 g (97 % de la teoría)

ESI-MS. $(M+H)^+$ = 594/596/598 (2 Br)

Tiempo de retención (HPLC) 8,5 min (método A)

1h Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

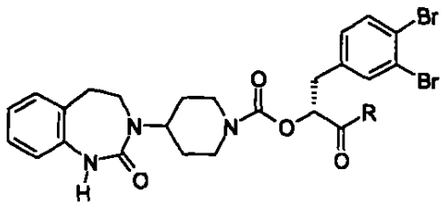
Una solución de 80 mg (0,13 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,4-dibromo-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 43,2 mg (0,13 mmol) de TBTU y 37 µL (0,27 mmol) de trietilamina en 1,5 mL de DMF se agitó durante 1 h a TA. Luego se efectuó la adición de 24,9 mg (0,134 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante una noche a TA. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de inyección y se purificó, sin tratamiento ulterior, directamente a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron

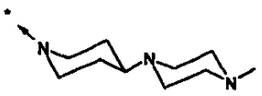
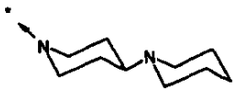
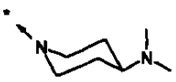
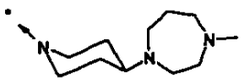
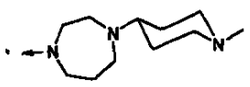
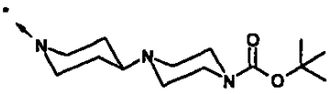
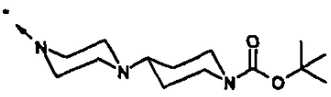
Rendimiento 87 6 mg (87 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 759/761/763 (2 Br)

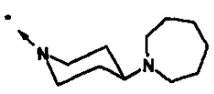
Tiempo de retención (HPLC)· 5,0 min (método A)

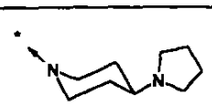
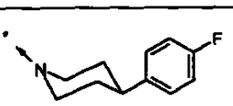
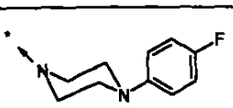
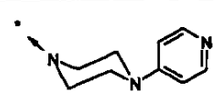
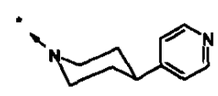
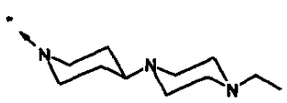
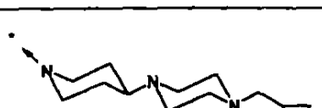
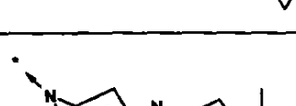
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos a partir de en cada caso 80 mg de éster (R)-2-(3,4-dibromo-fenil)-1-hidroxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
2		69	759/761/763 $[M+H]^+$	5,6 min (A)
3		72	758/760/762 $[M+H]^+$	6,0 min (A)
4		59	744/746/748 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
5		71	704/706/708 $[M+H]^+$	5,8 min (A)
6		21	773/775/777 $[M+H]^+$	5,4 min (A)
7		70	773/775/777 $[M+H]^+$	5,1 min (A)
8		69	845/847/849 $[M+H]^+$	6,6 min (A)
9		59	845/847/849 $[M+H]^+$	6,7 min (A)

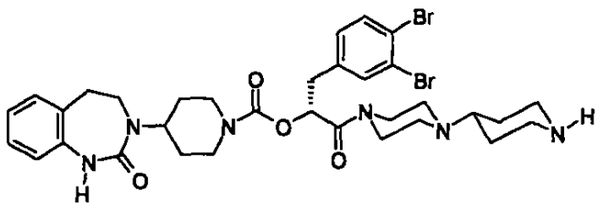
Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de éster (R)-2-(3,4-dibromo-fenil)-1-hidroxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina:

Ejemplo	R
10	

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

Ejemplo 19

Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de 125 mg (0,15 mmol) de éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-[4-(1-terc.-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico en 20 mL de HCl 2 M se agitó a TA durante 16 h La mezcla de reacción se liofilizó, precipitando el el producot en forma de sal bis-hidrocloruro.

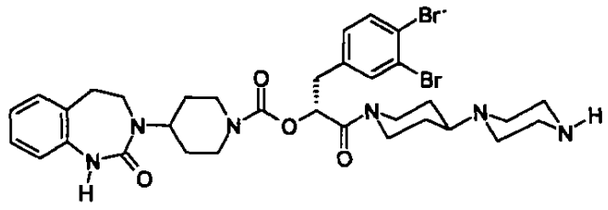
Rendimiento 110 mg (91 % de la teoría)

ESI-MS. $(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)

Tiempo de retención (HPLC): 5,4 min (método A)

Ejemplo 20

Éster (R)-1-(3,4-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de 79 mg (0,09 mmol) de éster terc -butílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(3,4-dibromo-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en 15 mL de HCl 2 M se agitó a TA durante 16 h La mezcla de reacción se liofilizó, precipitando el el producot en forma de sal bis-hidrocloruro

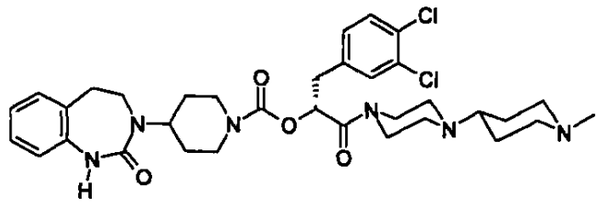
Rendimiento. 76 mg (100 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)

Tiempo de retención (HPLC): 5,7 min (método A)

Ejemplo 21

Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



21a Ácido 2-acetilamino-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico

Una mezcla a base de 20,0 g (112 mmol) de 3,4-diclorobenzaldehído, 19,7 g (168 mmol) de N-acetilglicina y 13,8 g (168 mmol) de NaOAc en 80 mL de acetanhídrido se calentó durante 5 h hasta 120°C (temperatura del baño de aceite). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió mediante un baño de hielo y luego se mezcló lentamente con 60 mL de agua (reacción ligeramente exotérmica) La mezcla de reacción se calentó durante otras 1,5 h hasta 80°C, se enfrió algo, luego se añadió a una mezcla a base de 400 mL de agua y 200 mL de tolueno y se continuó agitando durante una noche a TA El precipitado se filtró con succión, se continuó lavando con tolueno y agua y, a continuación, se mezcló con dietiléter y se filtró con succión

Rendimiento. 21,0 g (68 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 274/276/278 (2 Cl)

R_f = 0,16 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80 20 2)

21b Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico

A una suspensión de 21,0 g (76,6 mmol) de ácido 2-acetilamino-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrílico en 100 mL de N-metil-2-pirrolidinona se añadieron 140 mL de HCl 4 M enfriado con hielo y, a continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h a una temperatura del baño de aceite de 125°C La solución de reacción enfriada se virtió sobre una mezcla enfriada a base de 350 mL de agua y 120 mL de tolueno Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con tolueno, las fases orgánicas reunidas se extrajeron con agua, se filtraron sobre Na_2SO_4 y se concentraron i vac El residuo se recogió en NaOH 1 M y se lavó dos veces con dietiléter La fase acuosa se acidificó con HCl 2 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se filtraron sobre Na_2SO_4 y se concentraron i vac El residuo se mezcló con dietiléter, se filtró con succión y se secó en la estufa de secado en vacío

Rendimiento: 8,20 g (46 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 231/233/235 (2 Cl)

R_f = 0,11 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70 15 15 2)

21c Ácido (R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución, enfriada hasta -35°C, de 8,0 g (34,3 mmol) de ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico y 5,2 mL (38,0 mmol) de trietilamina en 40 mL de THF se añadió gota a gota, en el espacio de 30 min, una solución de 12,2 g (38,0 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 20 mL de THF, y la mezcla de reacción se mantuvo durante 1 h a esta temperatura El baño de enfriamiento se retiró y la solución de reacción se agitó durante 4 h a TA. A continuación, la solución de reacción se mezcló cuidadosamente, a 5-10°C, con 50 mL de NaOH 1 M (exotérmico) y 30 mL de TBME y se continuó agitando durante 15 min. La fase orgánica se separó, y se extrajo con 25 mL de agua y 15 mL de NaOH 1 M Las fases acuosas reunidas se acidificaron con HCl 2 M y se extrajeron tres veces, en cada caso con 40 mL de TBME Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron i vac. El residuo se disolvió en 80 mL de agua hirviendo y se filtró con succión sobre Celite. El filtrado se saturó con NaCl y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se filtraron sobre Na_2SO_4 y se concentraron de nuevo i. vac. El producto bruto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento 3,9 g (48 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 233/235/327 (2 Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 6,8 min (método A)

R_f = 0,87 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70 15.15.2)

21d Éster etílico de ácido (R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución de 3,5 g (14,9 mmol) de ácido (R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 50 mL de EtOH se añadieron 50 mL de HCl etanólico y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 4 h a TA La solución de reacción se concentró i. vac , el residuo se mezcló con DCM, se extrajo con solución de K_2CO_3 al 15% y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto en forma de un aceite, que se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento 2,6 g (66 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 263/265/267 (2 Cl)

R_f = 0,91 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70 15 15 2)

21e Éster (R)-2-(3,4-dicloro-fenil)-1-etoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución, enfriada hasta 0°C, de 2,6 g (9,9 mmol) éster etílico de ácido (R)-3-(3,4-dicloro-fenil)- 2-hidroxi-propiónico en 50 mL de THF se añadieron en porciones 450 mg (al 55% en aceite mineral, 10,3 mmol) de NaH y se continuó agitando durante otros 30 min a esta temperatura A continuación, se añadieron en porciones, bajo enfriamiento, 3,7 g (11.9 mmol) de cloruro de 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonilo y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA La solución de reacción se concentró i vac., el residuo se mezcló con DCM , la fase orgánica se separó, ésta se lavó con solución de ácido cítrico al 10% y solución de K_2CO_3 al 15% y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto en forma de un aceite, que se hizo reaccionar sin purificación ulterior

Rendimiento: 5,2 g (98 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 534/536/538 (2 Cl)

R_f = 0,77 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15.15.2)

21f Éster 1-carboxi-(R)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 5,2 g (9,7 mmol) de éster (R)-2-(3,4-dicloro-fenil)-1-etoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 30 mL de THF se añadió, a TA, una solución de 348 mg (14.5 mmol) de hidróxido de litio en 10 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i. vac , el residuo se recogió en solución de K_2CO_3 al 15% y la fase acuosa se lavó tres veces

con EtOAc. La fase acuosa se mezcló, con agitación, con HCl 5 M hasta la reaccion ácida y se extrajo hasta agotamiento con DCM. Las fases orgánicas reunidas se filtraron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó i vac. El residuo se recogió en isopropanol y el precipitado se separó por filtración El filtrado se concentró i.vac, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM/MeOH/NH_3 10 0.0 a 75 25 5), las fracciones correspondientes se reunieron, el disolvente se eliminó, y el residuo se mezcló con dietiléter y se separó por filtración.

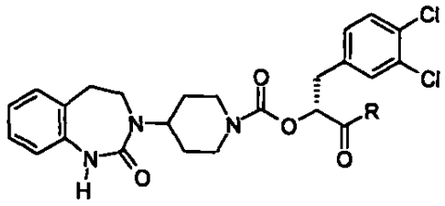
Rendimiento	2,2 g (45 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 506/508/510 (2 Cl)
R_f =	0,51 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70.15 15.2)

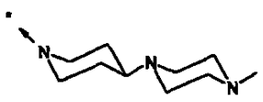
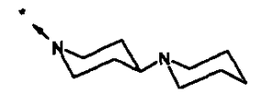
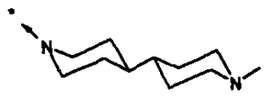
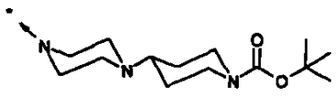
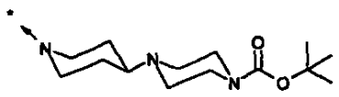
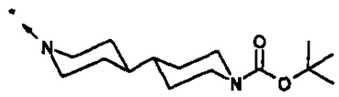
21g Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de 80 mg (0,16 mmol) de éster 1-carboxi-(R)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 58 mg (0,18 mmol) de TBTU y 25 µL (0,18 mmol) de trietilamina en 2 mL de DMF se agitó durante 10 min a TA. Luego se efectuó la adición de 33 mg (0,18 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante una noche a TA La solución de reacción se filtró a través de un filtro de inyección y se purificó, sin tratamiento ulterior, directamente a través de HPLC Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron.

Rendimiento:	35,0 mg (33 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 671/673/675 (2 Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	5,3 min (método A)

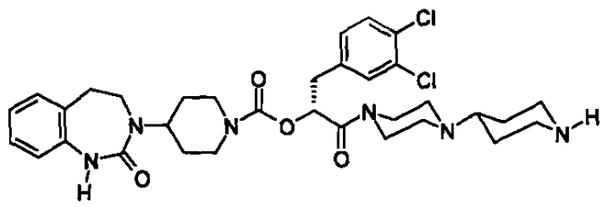
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 80 mg (Ejemplos 22 a 24) o en cada caso a partir de 160 mg (Ejemplos 25 a 27) de éster 1-carboxi-(R)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina :



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
22		33	671/673/675 $[M+H]^+$	5,8 min (A)
23		29	656/658/660 $[M+H]^+$	6,5 min (A)
24		38	670/672/674 $[M+H]^+$	6,2 min (A)
25		13	757/759/761 $[M+H]^+$	7,0 min (A)
26		15	757/759/761 $[M+H]^+$	6,9 min (A)
27		13	n.c	5,0 min (A)

Ejemplo 28

Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de 30 mg (0,04 mmol) de éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-[4-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 25) en 5 mL de HCl 4 M se agitó a TA durante una noche La mezcla de reacción se liofilizó, precipitando el producto en forma de sal HCl

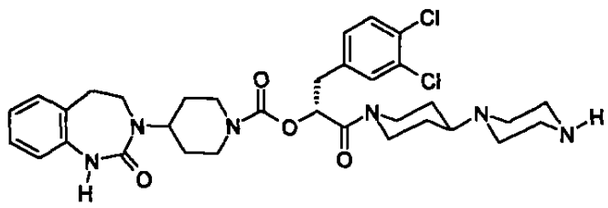
Rendimiento 18 mg (66 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 657/659/661 (2 Cl)

R_f = 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70·15 15 2)

Ejemplo 29

Éster (R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de 35 mg (0,05 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-pipendin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 26) en 5 mL de HCl 4 M se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se liofilizó, precipitando el producto en forma de sal HCl

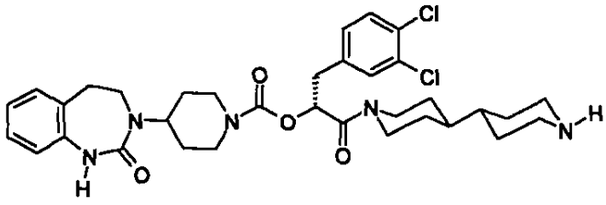
Rendimiento· 24 mg (75 % de la teoría)

ESI-MS. $(M+H)^+$ = 657/659/661 (2 Cl)

R_f = 0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15.15.2)

Ejemplo 30

Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



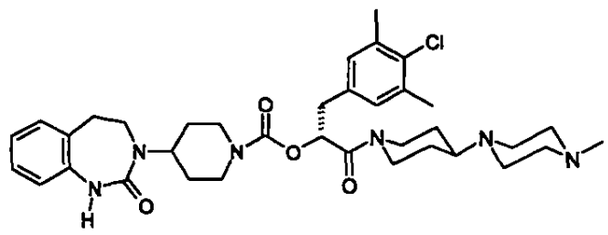
Una solución de 30 mg (0,04 mmol) de éster terc -butílico de ácido 1'-{(R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4,4'-bipiperidinil-1-carboxílico (Ejemplo 27) en 5 mL de HCl 4 M se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se liofilizó, precipitando el producto en forma de sal HCl

Rendimiento. 16 mg (58 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 656/658/660 (2 Cl)

Ejemplo 31

Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



31a 5-bromo-2-cloro-1,3-dimetilbenceno

40,0 g (200 mmol) de 4-bromo-2,6-dimetilamina en 100 mL de HCl semiconc se mezclaron a 0°C con 15,2 g (220 mmol) de $NaNO_2$ en 90 mL de agua, se continuó agitando durante 20 min, se mezcló con una solución a base de 21,7 g (220 mmol) de CuCl en 90 mL de HCl semiconc. y se agitó durante 2 h a 70°C y durante 15 h a TA Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se virtió sobre 200 mL de agua y se extrajo con TBME. Las fases orgánicas se reunieron, se extrajeron con NaOH 2 M hasta que la fase orgánica quedó incolora y luego las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, Cyc/DCM 1.1).

Rendimiento:	30,7 g (70 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 218/220/222 (Br, Cl)
R_f =	0,84 (gel de sílice, Cyc/DCM 1·1)

31b Éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-acrílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se mezclaron 30,0 g (136,7 mmol) de 5-bromo-2-cloro-1,3-dimetilbenceno, 24,0 g (164,0 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-acrílico en 420 mL de trietilamina y 200 mL de acetonitrilo con 3,4 g (10,9 mmol) de tri-o-tolil-fosfano y 2,4 g (10,9 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y se agitaron durante 18 h a 80°C El precipitado se filtró con succión, el filtrado se concentró i. vac., se mezcló con 800 mL de DCM y 800 mL de agua, y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se mezcló agitando con EtOAc, se filtró con succión y se secó i. vac.

Rendimiento:	29,4 g (76 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 282/284 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS).	7,8 min (método A)

31c Ácido 3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico

29,4 g (105 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)-acrílico en 330 mL de N-metil-2-pirrolidinona se mezclaron con 500 mL de HCl 4 M enfriado, y se agitaron durante 6 h a reflujo y durante 16 h a TA. Una vez finalizada la

reacción, la mezcla de reacción se virtió sobre 1650 mL de agua, se continuó agitando durante 1 h, se filtró con succión y los cristales se secaron a 50°C en la estufa de secado al vacío El producto se recristalizó en tolueno.

Rendimiento	12,3 g (52 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 225/227 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS).	7,9 min (método A)

31d Ácido (R)-3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

12,3 g (54,4 mmol) de ácido 3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico en 130 mL de THF y 7,6 mL (54,4 mmol) de trietilamina se mezclaron a -35°C con una solución a base de 21,0 g (65,3 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfeilborano en 65 mL de THF en el espacio de 30 min y se continuó agitando durante 2 h a esta temperatura Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se alcalinizó a 0°C con 50 mL de NaOH 1 M (exotérmico), se continuó agitando durante 3 h, se mezcló con 30 mL de TBME y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 50 mL de agua y 30 mL de NaOH 1 M Las fases acuosas reunidas se acidificaron con HCl 2 M y se extrajeron con TBME Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron i. vac. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación

Rendimiento	12,5 g (100 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 227/229 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS):	7,1 min (método A)

31e Éster metílico de ácido (R)-3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución, enfriada hasta 0°C, de 12,45 g (54,4 mmol) de ácido (R)-3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 300 mL de MeOH se añadieron gota a gota 4,4 mL (59,9 mmol) de $SOCl_2$ y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 1 h a TA. La solución de reacción se concentró i. vac y el residuo se purificó por cromatohgrafía (gel de sílice, Cyc/EtOAc 4 1).

Rendimiento·	10,1 g (76 % de la teoría)
ESI-MS·	$(M+NH_4)^+$ = 260/262 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS).	8,1 min (método A)

31f Éster (R)-2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se mezclaron 1,0 g (8,2 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 30 mL de piridina con 1,7 g (8,2 mmol) de éster 4-nitrofenílico de ácido clorofórmico, se agitó durante 40 min a TA, luego se añadieron

2,0 g (8,2 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico, se agitó de nuevo durante 20 min a TA y, a continuación, se mezcló con 2,0 g (8,2 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a TA. Se concentró i vac., el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con solución de $KHSO_4$ al 10% y solución saturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, Cyc/EtOAc 1:1 a 1:2).

Rendimiento.	2,16 g (51 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 514/516 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS):	10,1 min (método A)

31g Éster (R)-1-carboxi-2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 2,15 g (4,18 mmol) de éster (R)-2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 60 mL de THF se añadió una solución de 150 mg (0,60 mmol) de LiOH en 30 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se concentró i vac , el residuo se recogió en 100 mL de agua, se acidificó con HCl 1 M, el precipitado se filtró y éste se secó en la estufa de secado en vacío a 40°C.

Rendimiento·	2,05 g (98 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 500/502 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS)	8,8 min (método A)

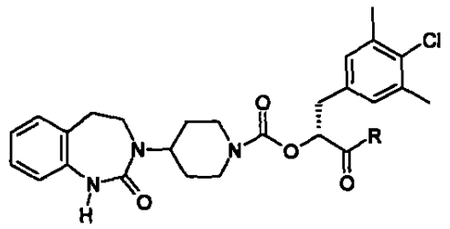
31 h Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

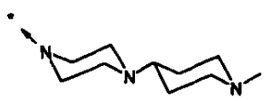
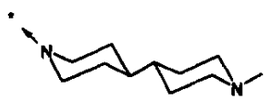
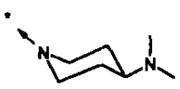
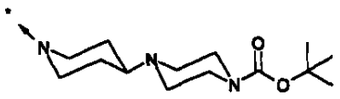
Una solución de 80 mg (0,16 mmol) de éster (R)-2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 51 mg (0,16 mmol) de TBTU y 28 µL (0,20 mmol) de trietilamina en 1,5 mL de DMF se agitó durante 1 h a TA Luego se efectuó la adición de 30 mg (0,16 mmol) de 1-metil-4-(piperidin-4-il)-piperazina y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante 16 h a TA. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de inyección y se purificó, sin tratamiento ulterior, directamente a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron

Rendimiento	18 mg (17 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 665/667 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC-MS). 5,6 min (método A)

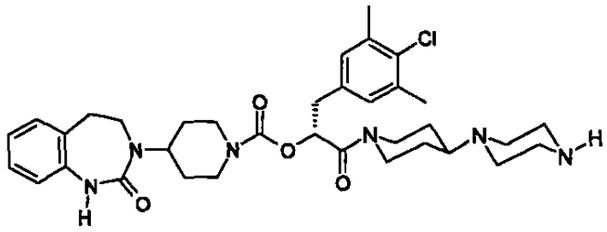
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 80 mg (Ejemplos 32 a 34) o en cada caso a partir de 140 mg (Ejemplos 35 y 36) de éster (R)-1-carboxi-2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
32		40	665/667(Cl) $[M+H]^+$	5,3 min (A)
33		42	664/666(Cl) $[M+H]^+$	6,8 min (A)
34		44	610/612(Cl) $[M+H]^+$	6,5 min (A)
35		30	751/753(Cl) [M+H]+	7,5 min (A)
36		28	751/753(Cl) [M+H]+	7,7 min (A)

Ejemplo 37

Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

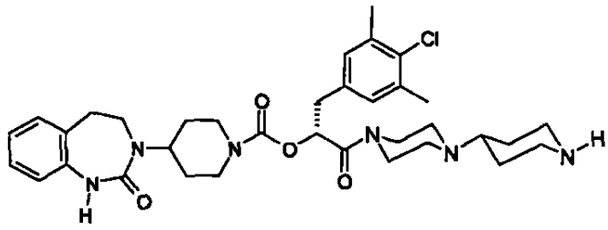


Una solución de 64,0 mg (0,09 mmol) de éster terc -butílico de ácido 4-(1-[(R)-3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 35) en 5 mL de HCl 2 M se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se liofilizó, precipitando el el producto en forma de sal bis-hidrocloruro

Rendimiento.	61 2 mg (99 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 651/653 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS)	5,9 min (método A)

Ejemplo 38

Éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

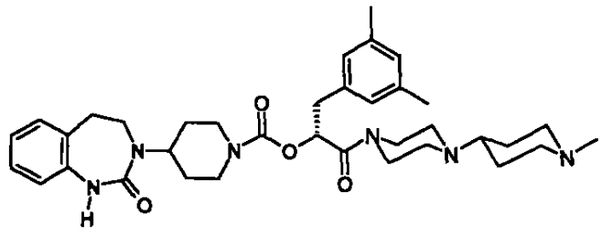


Una solución de 59 mg (0,08 mmol) de éster (R)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-terc -butoxicarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 36) en 5 mL de HCl 2 M se agitó a TA durante una noche La mezcla de reacción se liofilizó, precipitando el producto en forma de sal bis-hidrocloruro.

Rendimiento.	55,7 mg (57 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 651/653 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC-MS)	5,5 min (método A)

Ejemplo 39

Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



39a Éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

500 mg (1,0 mmol) de éster 1-carboxi-(R)-2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 31g) en 20 mL de MeOH se mezclaron con 100 mg de Pd al 10%/C y 2 mL de trietilamina y se hidrogenaron durante 10 días a TA y 3 bar. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se concentró i.vac., el residuo se recogió en 25 mL de agua, se acidificó con HCl 1 M, el precipitado se filtró con succión y se secó en la estufa de secado en vacío a 40°C.

Rendimiento: 418 mg (90 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 466$

Tiempo de retención (HPLC-MS): 8,3 min (método A)

39b Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

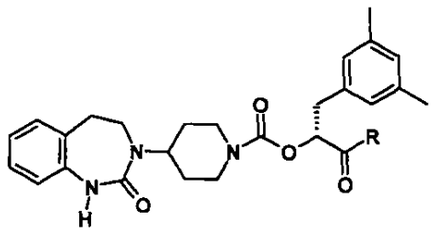
Una solución de 50 mg (0,16 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 35 mg (0,11 mmol) de TBTU y 19 µL (0,13 mmol) de trietilamina en 1 mL de DMF se agitó durante 1 h a TA Luego se efectuó la adición de 20 mg (0,11 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de inyección y se purificó, sin tratamiento ulterior, directamente a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron.

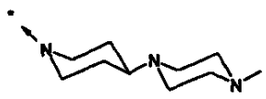
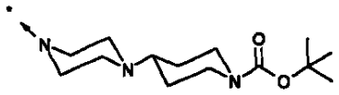
Rendimiento 33 mg (49 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+ = 631$

Tiempo de retención (HPLC-MS). 5,3 min (método A)

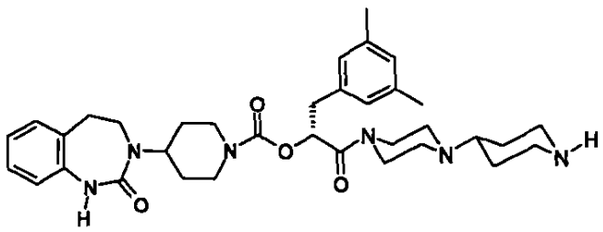
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 50 mg (Ejemplos 40 y 41) o en cada caso a partir de 80 mg (Ejemplos 42 y 43) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina :



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método) o R_f (gel de sílice, agente eluyente)
40		76	631 $[M+H]^+$	5,8 min (A)
41		55	630 $[M+H]^+$	6,5 min (A)
42		37	717 $[M+H]^+$	4,7 min (A)
43		73	716 $[M+H]^+$	0,59 (EtOAc)

Ejemplo 44

Éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

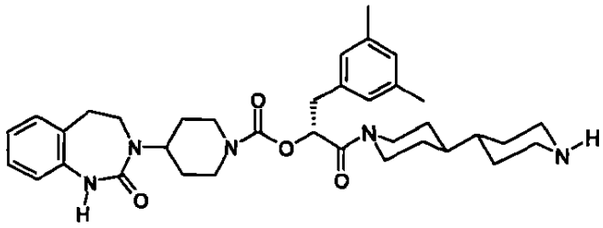


Una solución de 45 mg (0,06 mmol) de éster (R)-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-terc.-butoxi-carbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 42) en 10 mL de HCl 2 M se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se liofilizó. El producto bruto se recogió en 1 mL de DMF, se alcalinizó con 0,6 mL de solución saturada de K_2CO_3 y se purificó por cromatografía a través de HPLC

Rendimiento.	26,8 mg (69 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 617$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	5,4 min (método A)

Ejemplo 45

Éster (R)-2-[4,4']bipipendinil-1-il-1-(3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

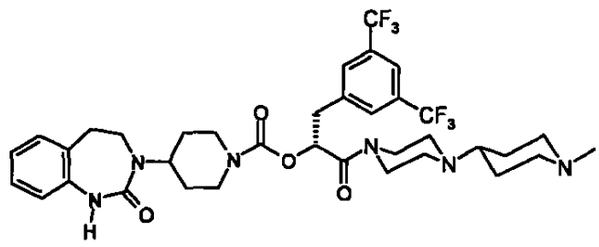


Una solución de 101 mg (0,14 mmol) de éster terc -butílico de ácido 1'-{(R)-3-(3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4,4'-bipiperidinil-1-carboxílico (Ejemplo 43) en 10 mL de HCl 2 M se agitó a TA durante una noche La mezcla de reacción se liofilizó. El producto bruto se recogió en 1 mL de DMF, se alcalinizó con 0,6 mL de solución saturada de K_2CO_3 y se purificó por cromatografía a través de HPLC.

Rendimiento.	18,7 mg (22 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 616$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	6,5 min (método A)

Ejemplo 46

Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-pipendin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



46a Éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)acrílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se mezclaron 50,0 g (171 mmol) de 3,5-bis-(trifluorometil)-bromobenceno, 25,0 g (171 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-acrílico en 475 mL de trietilamina y 250 mL de acetonitrilo con 3,9 g (12,4 mmol) de tri-o-tolil-fosfano y 2,8 g (12,5 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y se agitaron durante 18 h a 80°C Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se concentró i vac hasta aprox 200 mL, se combinó con 400 mL de EtOAc y 400 mL de agua, el precipitado se filtró con succión y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se mezcló con carbón activo, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló agitando con DIPE, se filtró con succión y se secó i vac.

Rendimiento: 19,5 g (32 % de la teoría)

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

R_f = 0,76 (gel de sílice, PE/EtOAc 1 1)

46b Ácido 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico

19,5 g (54,9 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acrílico en 100mL de 1,4-dioxano se calentaron hasta una temperatura del baño de 100°C, se mezclaron con 100 mL de HCl 4 M y se agitaron durante 8 h a una temperatura del bnaño de 100°C. La mezcla de reacción se concentró i vac., los cristales se filtraron con succión, se lavaron con agua y se secaron en la estufa de secado a 50°C.

Rendimiento: 16,1 g (98 % de la teoría)

ESI-MS. $(M-H)^- = 299$

R_f = 0,18 (gel de sílice, EtOAc)

46c Ácido (R)-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

16,1 g (53,6 mmol) de ácido 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico en 9,5 g (70,0 mmol) de trietilamina y 100 mL de THF se mezclaron a -35°C con una solución a base de 26,0 g (81,1 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfeilborano en 40 mL de THF en el espacio de 30 min y se continuó agitando durante 1 h a esta temperatura y durante una noche a TA. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se alcalinizó a 0°C con 160 mL de NaOH 1 M, se continuó agitando durante 15 min, se mezcló con 100 mL de TBME y las

fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 50 mL de agua y 50 mL de NaOH 1 M. Las fases acuosas reunidas se acidificaron con HCl 4 M, se extrajeron hasta agotamiento con TBME y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron con succión sobre carbón activo y se concentraron i. vac El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento. 12,5 g (77 % de la teoría)

ESI-MS $(M-H)^-$ = 301

R_f = 0,45 (gel de sílice, EtOAc)

46d Éster metílico de ácido (R)-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

12,5 g (41,4 mmol) de ácido (R)-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 150 mL de HCl metanólico (1,25 M) se agitaron durante 4 h TA y, a continuación, se concentraron i. vac El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró con succión sobre carbón activo y se concentró i vac. El residuo se mezcló agitando con PE, se filtró con succión y se concentró i vac El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación

Rendimiento: 11,4 g (87 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 316

R_f = 0,80 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

46e Éster (R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 6,0 g (8,2 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 5,13 g (20,9 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto. La purificación se efectuó por cromatografía (gel de sílice, gradiente PE/EtOAc 1:1 a 1.9)

Rendimiento 5,1 g (46 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 588

R_f = 0,63 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70.15 15 2)

46f Éster (R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 5,0 g (8,5 mmol) de éster (R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 50 mL de agua se añadió una solución de 307 mg (12,8 mmol) de LiOH en 5 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i vac., el residuo se recogió en agua, se acidificó con HCl 1 M, el precipitado se separó por

filtración y éste se secó en la estufa de secado en vacío a 40°C

Rendimiento 4,5 g (92 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 574$

R_f = 0,32 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

46g Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

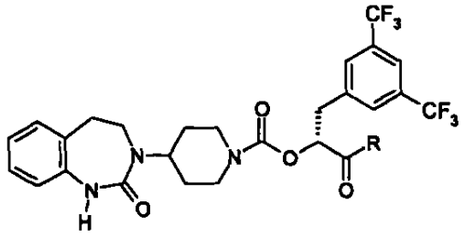
Una solución de 80 mg (0 14 mmol) de éster (R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 51 mg (0,16 mmol) de TBTU y 22 µL (0,16 mmol) de trietilamina en 1 mL de DMF se agitó durante 1 h TA Luego se efectuó la adición de 29 mg (0,16 mmol) de 1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA La solución de reacción se filtró a través de un filtro de inyección y se purificó, sin tratamiento ulterior, directamente a través de HPLC Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron

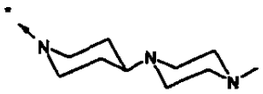
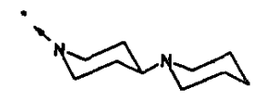
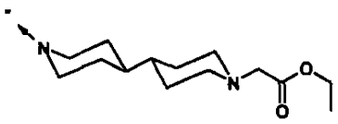
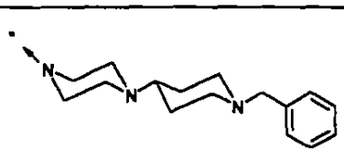
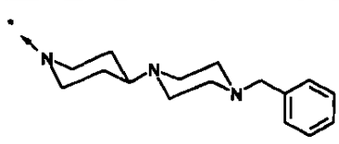
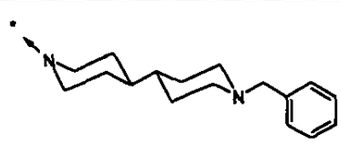
Rendimiento 56 mg (54 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 739$

Tiempo de retención (HPLC-MS). 5,8 min (método A)

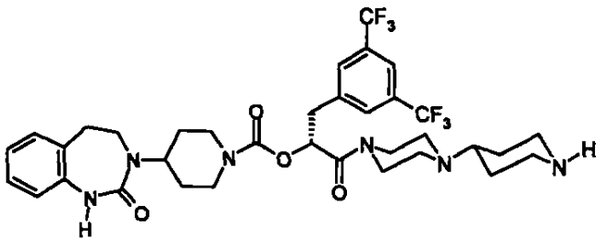
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 80 mg (Ejemplos 47 a 49) o en cada caso a partir de 100 mg (Ejemplos 50 a 53) de éster (R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina .



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
47		49	739 $[M+H]^+$	6,5 min (A)
48		47	738 $[M+H]^+$	7,1 min (A)
49		57	724 $[M+H]^+$	7,1 min (A)
50		39	810 [M+H]+	7,3 min (A)
51		53	815 [M+H]+	6,4 min (A)
52		46	815 [M+H]+	6,1 min (A)
53		65	814 [M+H]+	7,9 min (A)

Ejemplo 54

Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

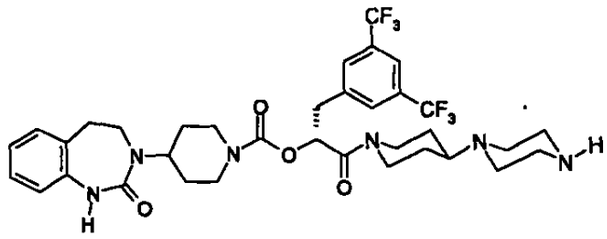


Una solución de 77 mg (0,09 mmol) de éster (R)-2-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 51) en 10 mL de MeOH se mezcló con 50 mg de Pd al 10%/C y se sacudió durante 3 h a TA y 3,5 kg/cm^2 de hidrógeno El catalizador se filtró con succión, el disolvente se concentró i vac , y el residuo se mezcló con acetonitrilo y agua y se liofilizó.

Rendimiento	46 mg (70 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 725
Tiempo de retención (HPLC-MS):	5,7 min (método A)

Ejemplo 55

Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

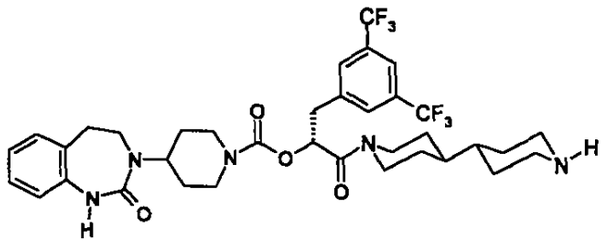


Una solución de 64 mg (0,08 mmol) de éster (R)-2-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 52) en 10 mL de MeOH se mezcló con 50 mg de Pd al 10%/C y se sacudió durante 3 h a TA y 3,5 kg/cm^2 de hidrógeno El catalizador se filtró con succión, el disolvente se concentró i vac , y el residuo se mezcló con acetonitrilo y agua y se liofilizó.

Rendimiento.	43 mg (76 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 725
Tiempo de retención (HPLC-MS)	5,7 min (método A)

Ejemplo 56

Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

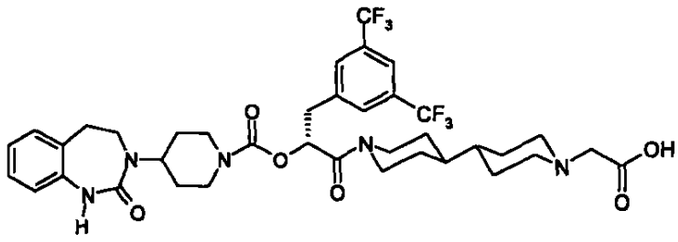


Una solución de 92 mg (0,11 mmol) de éster (R)-2-(1'-bencil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 53) en 10 mL de MeOH se mezcló con 50 mg de Pd al 10% /C y se sacudió durante 3 h a TA y 3,5 kg/cm^2 de hidrógeno. El catalizador se filtró con succión, el disolvente se concentró i vac , y el residuo se mezcló con acetonitrilo y agua y se liofilizó

Rendimiento	55 mg (67 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 724
Tiempo de retención (HPLC-MS).	5,6 min (método A)

Ejemplo 57

Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

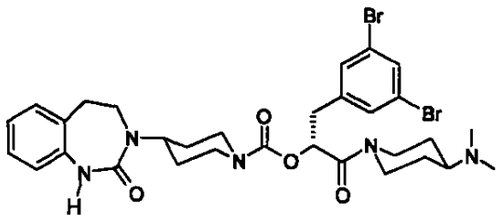


A una solución de 35 mg (0,04 mmol) de éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 50) en 5 mL de THF se añadió una solución de 1,5 mg (0,06 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA. Se concentró i.vac., el residuo se recogió en agua, se acidificó con HCl 1 N, el precipitado se separó por filtración y éste se secó en la estufa de secado en vacío a 40°C.

Rendimiento	15 mg (44 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 782
R_f =	0,41 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70.15·15·2)

Ejemplo 58

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



58a Ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3,5-dibromo-fenil)-acrílico

Análogamente al Ejemplo 1a, a partir de 35,0 g (133 mmol) de 3,5-dibromo-benzaldehído y 23,3 g (199 mmol) de N-acetil-glicina, se pudo obtener el producto

Rendimiento	29,2 g (61 % de la teoría)
Punto de fusión	248-249°C
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 362/364/366 (2 Br)
R_f =	0,1 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90:10 1)

58b Ácido 3-(3,5-dibromo-fenil)-2-oxo-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1b, a partir de 29,0 g (80,0 mmol) de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3,5-dibromo-fenil)-acrílico, se pudo obtener el producto

Rendimiento.	14,0 g (54 % de la teoría)
ESI-MS	$(M-H)^-$ 318/320/322 (2 Br)
R_f =	0,4 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90.10·1)

58c Ácido (R)-3-(3,5-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1c, a partir de 12,0 g (37,3 mmol) de ácido 3-(3,5-dibromo-fenil)-2-oxo-propiónico y 15,1 g (47,1 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano, se pudo obtener el producto.

Rendimiento·	4,1 g (34 % de la teoría)
ESI-MS	$(M-H)^-$ 321/323/325 (2 Br)

58d Éster metílico de ácido (R)-3-(3,5-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Análogamente al Ejemplo 46d, a partir de 4,0 g (12,4 mmol) de ácido (R)-3-(3,5-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico, se pudo obtener el producto, utilizándose para la esterificación HCl metanólico (6 M).

Rendimiento.	4,0 g (96 % de la teoría)

R_f = 0,9 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90 10·1)

58e Éster (R)-2-(3,5-dibromo-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 3,40 g (10,06 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(3,5-dibromo-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 2,46 g (10,03 mmol) de 3-pipendin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto

Rendimiento.	2,0 g (33 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 608/610/612 (2 Br)
R_f =	0,2 (gel de sílice, *n*-hexano/EtOAc 3.7)
Tiempo de retención (HPLC):	22,6 min (método F)

58f Éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 2,0 g (3,3 mmol) de éster (R)-2-(3,5-dibromo-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico en 12.5 mL de THF se añadió una solución de 118 mg (4,9 mmol) de LiOH en 5 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA La mezcla de reacción se concentró i. vac., el residuo se mezcló con agua y TBME y la fase acuosa se ajustó a pH 2-3 con HCl conc y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad i vac

Rendimiento	1,9 g (97 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 594/596/598 (2 Br)
R_f =	0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH 9·1)
Tiempo de retención (HPLC).	19,1 min (método F)

58g Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-(4-dimetilamino-pipendin-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

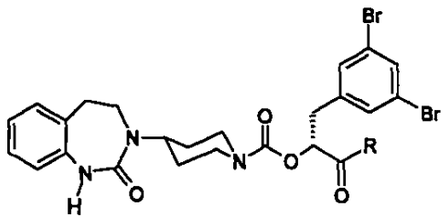
Una solución de 150 mg (0,25 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 90 mg (0,28 mmol) de TBTU, 95 µL (0,55 mmol) de etildiisopropilamina y 38 mg (0,28 mmol) de HOBt en 6 mL de DMF se agitó durante 90 min a TA Luego se efectuó la adición de 42 mg (0,33 mmol) de 4-dimetilamino-piperidina y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA La solución de reacción se mezcló con agua, la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 95·5.0 5).

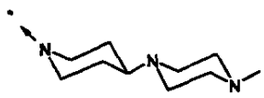
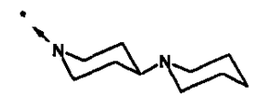
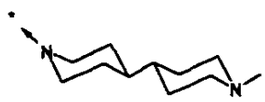
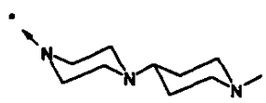
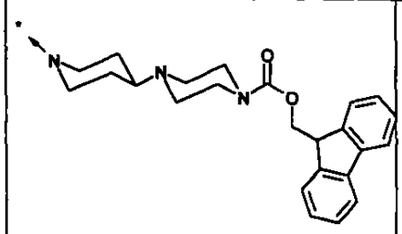
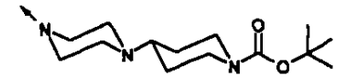
Rendimiento:	140 mg (79 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 704/706/708 (2 Br)

R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90·10 1)

Tiempo de retención (HPLC). 12,0 min (método F)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos a partir de en cada caso 150 mg de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina:

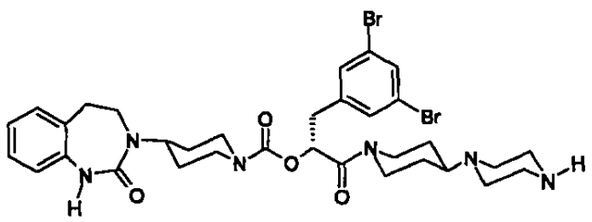


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
59		73	759/761/763 $[M+H]^+$	10,4 min (F)
60		32	744/746/748 $[M+H]^+$	12,8 min (F)
61		78	758/760/762 $[M+H]^+$	12,9 min (F)
62		67	759/761/763 $[M+H]^+$	9,3 min (F)
63		91	745/747/749 $[M+H\text{-Fmoc}]^+$	17,6 min (F)
64		84	845/847/849 $[M+H]^+$	14,9 min (F)

65		94	844/846/848 $[M+H]^+$	27,2 min (F)

Ejemplo 66

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

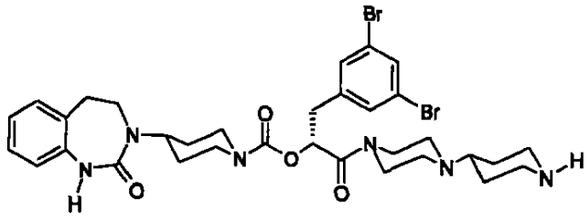


Una solución de 300 mg (0,23 mmol) de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(3,5-dibromo-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 63) en 4 mL de piperidina se agitó a TA durante 1 h. La solución de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM a DCM/MeOH/NH_3 90 10 1)

Rendimiento.	134 mg (79 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC)	9,7 min (método F)

Ejemplo 67

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



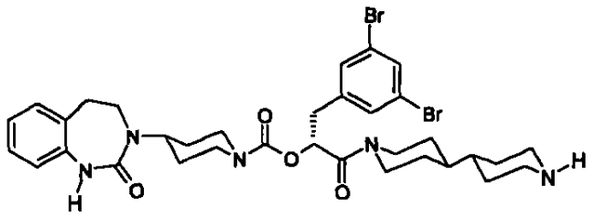
A una solución de 180 mg (0,21 mmol) de éster (R)-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-[4-(1-terc -butoxi-carbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 64) en 2 mL de agua se añadieron 1,8 ml de HCl (3,2 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA Se mezcló con 25 mL de EtOAc y 20 mL de solución de Na_2CO_3 al 17%, se separó la fase

orgánica, la fase acuosa se extrajo de nuevo con 25 mL de EtOAc, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 10 mL de solución saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se suspendió en dietiléter, la fase orgánica se separó por decantación y el residuo se secó

Rendimiento.	130 mg (82 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 745/747/749 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC):	9,3 min (método F)

Ejemplo 68

Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(3,5-dibromo-bencil)-2-oxo-2-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

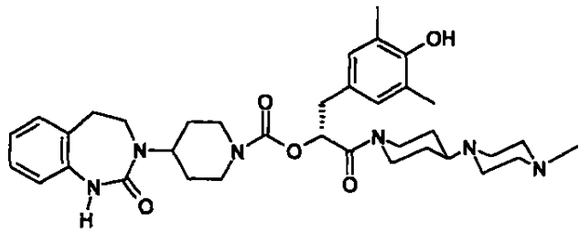


Una solución de 160 mg (0,19 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 1'-{(R)-3-(3,5-dibromo-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4,4'-bipiperidinil-1-carboxílico (Ejemplo 65) en 2 mL de ácido fórmico se agitó a TA durante 1 h. La solución de reacción se concentró i.vac , el residuo se recogió en DCM, la fase orgánica se lavó con solución de Na_2CO_3 al 10%, se filtró y se concentró hasta sequedad El residuo se suspendió en NaOH al 10%, se agitó durante 1 h a TA, el precipitado se filtró, se lavó con un poco de agua y dietiléter y se secó i.vac

Rendimiento:	86 mg (61 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 744/746/748 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC).	12,6 min (método F)

Ejemplo 69

Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



69a 2-benciloxi-5-bromo-1,3-dimetilbenceno

A una solución de 50,0 g (249 mmol) de 2,6-dimetil-4-bromofenol en 500 mL de DMF se añadieron 39,9 g (286 mmol) de K_2CO_3 y se continuó agitando drante 20 min. Luego se añadieron lentamente, gota a gota, 34,0 mL (286 mmol) de cloruro de bencilo y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a una temperatura del baño de 100°C Una vez finalizada la reacción, se virtió sobre 500 mL de agua y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron i. vac.

Rendimiento	cuantitativo
GC-MS:	(M^+) = 290/292 (Br)
R_f =	0,87 (gel de sílice, Cyc/EtOAc 3 1)

69b Éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-acrílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se combinó una mezcla de 40,0 g (137 mmol) de 2-benciloxi-5-bromo-1,3-dimetilbenceno y 24,1 g (165 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-acrílico en 420 mL de trietilamina y 200 mL de acetonitrilo con 3,5 g (11,2 mmol) de tri-o-tolil-fosfano y 2,5 g (11,1 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y se agitaron durante 18 h a 80°C. El precipitado se filtró con succión, el filtrado se concentró i. vac. y se mezcló con 800 mL de DCM y 800 mL de agua La fase orgánica se separó, se filtró con succión sobre Na_2SO_4, el disolvente se eliminó i vac , el residuo se mezcló agitando con EtOAc, se filtró con succión y se secó i. vac

Rendimiento.	31,1 g (64 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 354
Tiempo de retención (HPLC-MS)	8,6 min (método A)

69c Ácido 3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico

31,1 g (88,1 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-acrílico en 150 mL de 1,4-dioxano se mezclaron con 125 mL de HCl 4 M, y se agitaron durante 7 h a reflujo y durante una noche a TA El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó a 45°C en la estufa de secado en vacío

Rendimiento	14,3 g (54 % de la teoría)
EI-MS.	$(M)^+$ = 298
Tiempo de retención (HPLC-MS)	9,0 min (método A)

69d Ácido (R)-3-(4-benzoil-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 14,3 g (47,8 mmol) de ácido 3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico y 8,3 mL (59,8 mmol) de trietilamina en 170 mL de THF se mezcló a -35°C con una solución a base de 22,1 g (69,0 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfeilborano en 70 mL de THF en el espacio de 30 min Una vez finalizada la

adición, se retiró el baño de enfriamiento y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA La mezcla de reacción se alcalinizó a 0°C con 70 mL de NaOH 1 M, se mezcló con 100 mL de TBME, se continuó agitando durante 15 min y las fases se separaron La fase orgánica se lavó con 50 mL de agua y tres veces, en cada caso con 50 mL de NaOH 1 M Las fases acuosas reunidas se acidificaron con HCl semiconc , se extrajeron hasta agotamiento con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación

Rendimiento.	14,0 g (98 % de la teoría)
ESI-MS	$(M-H)^-$ = 299
Tiempo de retención (HPLC-MS)	7,9 min (método A)

69e Éster metílico de ácido (R)-3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución, enfriada hasta 0°C, de 14,0 g (23,3 mmol) de ácido (R)-3-(4-benzoil-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 150 mL de MeOH se añadieron gota a gota 2,0 mL (27,4 mmol) de $SOCl_2$ y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 1 h a TA La solución de reacción se concentró i. vac. y el residuo se purificó por cromatohgrafía (gel de sílice, Cyc/EtOAc 3:1)

Rendimiento	5,7 g (78 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+NH_4)^+$ = 332
Tiempo de retención (HPLC-MS):	9,1 min (método A)

69f Éster (R)-2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1,17 g (9,58 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 50 mL de piridina se añadieron 1,93 g (9,58 mmol) de éster 4-nitrofenílico de ácido clorofórmico, se agitó durante 1,5 h a TA, se mezcló con 3,0 g (9,58 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico y se agitó durante 20 min a TA. A continuación, se añadieron 2,35 g (9,58 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona y se agitó durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i vac , el residuo se recogió en EtOAc, la fase orgánica se lavó con solución saturada de $KHSO_4$ al 10% y solución saturada de $NaHCO_3$, y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente Cyc/EtOAc 1·1 a 1 2)

Rendimiento	3,21 g (57 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 586
Tiempo de retención (HPLC-MS)	10,4 min (método A)

69g Éster (R)-2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de 3,21 g (5,48 mmol) de éster (R)-2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 80 mL de THF se añadió una solución de 200 mg (8,35 mmol) de LiOH en 40 mL de agua y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i vac., el residuo se recogió en 100 mL de agua, se acidificó con HCl 2 M, el precipitado se filtró con succión y se secó en la estufa de secado en vacío a 40°C

Rendimiento:	cuantitativo
ESI-MS.	$(M+H)^+ = 572$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	9,2 min (método A)

69h Éster (R)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

3,72 g (6,51 mmol) de éster (R)-2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 50 mL de DCM se mezclaron con 300 mg de Pd al 10%/C y se sacudió a TA y a 3 bar de hidrógeno hasta que se detuvo la reacción El catalizador se filtró con succión y el disolvente se concentró i vac. El residuo se trituró con DIPE y se filtró con succión

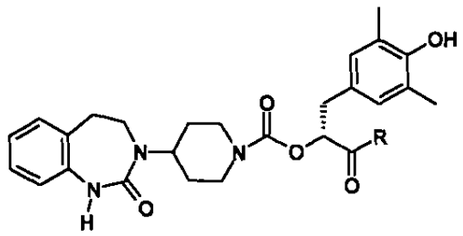
Rendimiento:	2,41 g (77 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+ = 482$
Tiempo de retención (HPLC-MS).	7,0 min (método A)

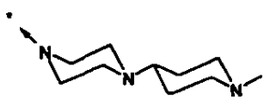
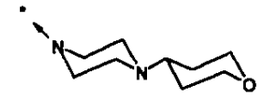
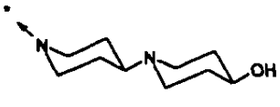
69i Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

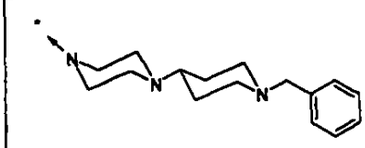
Una solución de 70 mg (0,15 mmol) de éster (R)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 51 mg (0,16 mmol) de TBTU y 26 µL (0,18 mmol) de trietilamina en 1 mL de DMF se agitó durante 1 h a TA Luego se efectuó la adición de 27 mg (0,15 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de inyección y se purificó, sin tratamiento ulterior, directamente a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron.

Rendimiento:	39 mg (42 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+ = 647$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	5,3 min (método A)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 70 mg (Ejemplos 70 a 76) o en cada caso a partir de 100 mg (Ejemplos 77 y 78) o a partir de 400 mg (Ejemplo 79) de éster (R)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina ·

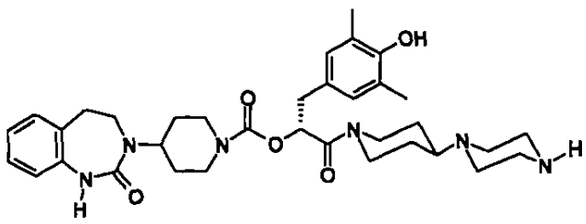


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
70		47	647 $[M+H]^+$	4,9 min (A)
71		41	646 $[M+H]^+$	5,8 min (A)
72		32	632 $[M+H]^+$	5,8 min (A)
73		38	634 $[M+H]^+$	5,6 min (A)
74		39	634 $[M+H]^+$	5,7 min (A)
75		37	648 $[M+H]^+$	5,5 min (A)
76		38	592 $[M+H]^+$	5,6 min (A)

77		21	733 $[M+H]^+$	6,4 min (A)
78		36	723 $[M+H]^+$	5,3 min (A)
79		71	563 $[M+H]^+$	6,9 min (A)

Ejemplo 80

Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

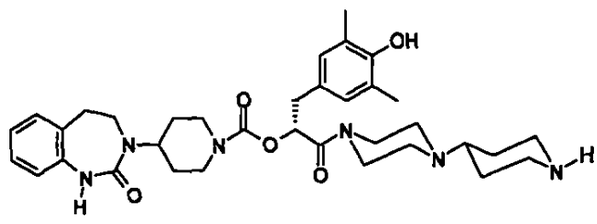


Una solución de 32 mg (0,04 mmol) de éster terc-butílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 77) en 5 mL de HCl 2 M se agitó durante 20 h TA y, a continuación, se liofilizó, precipitando el producto en forma de bis-hidrocloruro.

Rendimiento.	cuantitativo
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 633$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	5,0 min (método A)

Ejemplo 81

Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



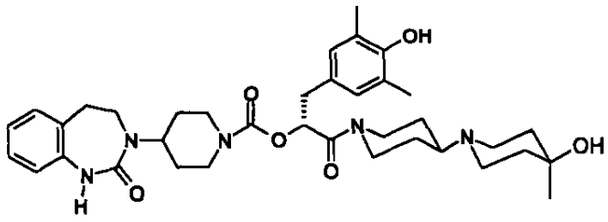
Una solución de 54 mg (0,08 mmol) de éster (R)-2-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-

piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 78) en 5 mL de MeOH se mezcló con 20 mg de Pd al 10% /C y se sacudió a TA y 3 bar de hidrógeno hasta que se detuvo la reacción El catalizador se filtró con succión y el disolvente se concentró i vac El residuo se trituró con DIPE, se filtró con succión y se secó en alto vacío

Rendimiento	35,0 mg (74 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 633$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	4,9 min (método A)

Ejemplo 82

Éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-(4-hidroxi-4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

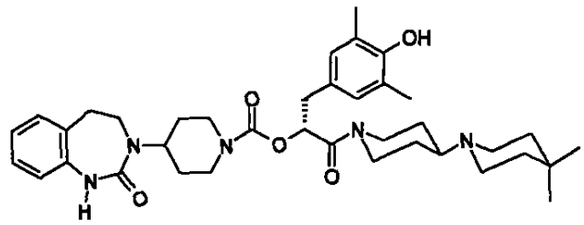


Una solución de 50 mg (0,09 mmol) de éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico (Ejemplo 79) en 1,5 mL de DCM se mezcló con 21 mg (0,18 mmol) de 4-metil-piperidin-4-ol y 10,3 µl (0,19 mmol) de AcOH, se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 2 h Luego se añadieron 28 mg (0,19 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante una noche a 0°C Después de separar el disolvente, el residuo se mezcló con 2 mL de DMF y se purificó a través de HPLC Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron.

Rendimiento	25 mg (42 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 662$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	2,90 min (método E)

Ejemplo 83

Éster (R)-1-(4,4-dimetil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

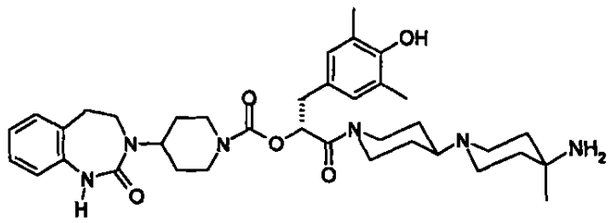


Análogamente al Ejemplo 82, a partir de 50,0 mg (0,09 mmol) de éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 79) y 31,0 mg (0,18 mmol) de 4,4-dimetilpiperidina, se pudo obtener el producto.

Rendimiento	18,3 mg (31 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 660$
Tiempo de retención (HPLC-MS)	3,2 min (método E)

Ejemplo 84

Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

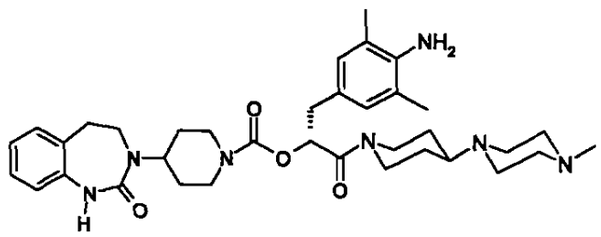


Una solución de 150 mg (0,27 mmol) de éster (R)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 79) en 4 mL de DCM se mezcló con 120 mg (0,53 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (4-metil–piperidin-4-il)-carbámico y 31 µl (0,56 mmol) de AcOH, se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 2 h Luego se añadieron 85 mg (0,56 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante una noche a 0°C Después, la solución de reacción se mezcló con 0,5 mL de TFA y se agitó de nuevo durante una noche a TA. Después de separar el disolvente, el residuo se disolvió en 2 mL de DMF y se purificó a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron, precipitando el producto en froma de sal de TFA.

Rendimiento.	94 mg (46 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 661$
Tiempo de retención (HPLC-MS).	2,50 min (método E)

Ejemplo 85

Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



85a Éster metílico de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-acrílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla a base de 7,2 g (32,1 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y 10,1 g (32,1 mmol) de tri-*o*-tolil-fosfano en 1,2 L de trietilamina y 600 mL de acetonitrilo, se añadió primeramente una solución de 90,0 g (441 mmol) de 4-bromo-2,6-dimetil-fenilamina en 200 mL de acetonitrilo y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 65,0 g (445 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-acrílico en 200 mL de acetonitrilo. Una vez finalizada la adición, se agitó durante 18 h a 80°C. Para completar la reacción, la mezcla de reacción se combinó de nuevo con 4,0 g (17,8 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y 5,0 g (16,4 mmol) de tri-*o*-tolil-fosfano y se mantuvo otras 5 h a 80°C Se concentra i vac hasta aprox. 200 mL, el residuo se mezcló con 400 mL de EtOAc, se filtró el residuo (A) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado por filtración sobre carbón activo, el filtrado se concentró por evaporación hasta aproximadamente 100 mL, la sustancia precipitada se filtró con succión, se continuó lavando con 30 mL de EtOAc y se secó.

El residuo A anterior se mezcló con 1 L de DCM, con Na_2SO_4 y carbón activo y se filtró sobre Celite El filtrado se concentró, el residuo se mezcló con 350 mL de dietiléter, el precipitado resultante se filtró con succión y éste se lavó con 100 mL de dietiléter y se secó. Las dos fracciones de producto se reunieron.

Rendimiento	74,8 g (65 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+ = 263$
R_f =	0,51 (gel de sílice, EtOAc)

85b Ácido 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico

Una suspensión de 74,0 g (282 mmol) de éster metílico de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-acrílico en 500 mL de 1,4-dioxano se calentó hasta 100°C y se mezcló con 460 mL de HCl 4 M, formándose una solución Se calentó durante otras 8 h a 100°C y la solución enfriada se concentró i.vac. hasta aprox 200 mL, cristalizando el producto Se filtró, el residuo se lavó con 50 mL de agua y el producto se secó a 50°C

Rendimiento:	43,6 g (63 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 208$

R_f = 0,68 (gel de sílice, PE/EtOAc 1·1)

85c Éster metílico de ácido (R)-3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla a base de 20,0 g (82,1 mmol) de ácido 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico y 25,7 mL (189 mmol) de trietilamina en 400 mL de THF se enfrió hasta -35°C Luego se añadió gota a gota una solución de 40,0 g (125 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 100 mL de THF de modo que la temperatura de la reacción se mantuviera entre -35°C y -25°C La mezcla de reación se mantuvo durante 1 h a esta temperatura, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó agitar la mezcla de reacción durante una noche a TA. THF se concentró i vac , el residuo se mezcló con HCl metanólico (1,25 M) y se agitó durante 2 h a TA. Se concentró i vac , y el residuo se recogió en HCl 2 M y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc La fase acuosa se alcalinizó con NaOH semiconc. y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron por succión sobre carbón activo y se concentraron. El producto se pudo obtener en forma de un aceite pardo

Rendimiento: 8,3 g (45 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+ = 224$

R_f = 0,46 (gel de sílice, PE/EtOAc 1 1)

85d Éster (R)-2-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 4,0 g (17,9 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 4,8 g (19,6 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto.

Rendimiento 3,2 g (36 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+ = 495$

R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90·10.1)

85e Éster (R)-2-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 6,7 g (13,6 mmol) de éster (R)-2-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 50 mL de THF se añadió una solución de 500 mg (20,9 mmol) de LiOH en 10 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Para completar la reacción, se añadieron otros 300 mg (12,5 mmol) de LiOH y la solución de reacción se agitó durante 3 h a 40°C Se concentró i vac , y el residuo se recogió en solución de K_2CO_3 al 15% y se extrajo hasta agotamiento con DCM. La fase acuosa se acidificó con HCl 4 M, se

extrajo hasta agotamiento con DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

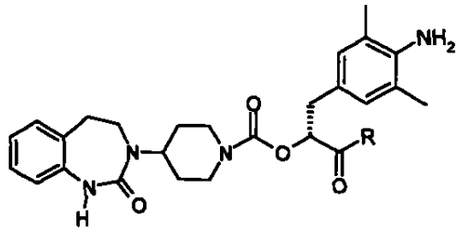
Rendimiento	4,2 g (65 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 481$
R_f =	0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70 15 15 2)

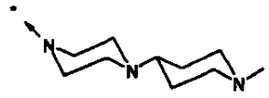
85 f Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

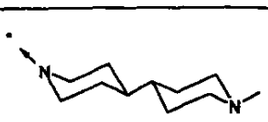
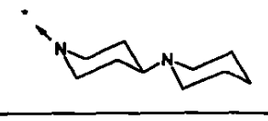
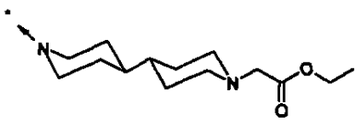
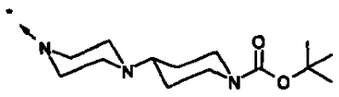
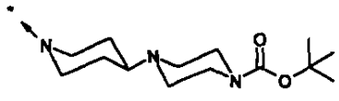
Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 80 mg (0,17 mmol) de éster (R)-2-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 35 mg (0,19 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se obtuvo el producto

Rendimiento	50 mg (47 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 646$
Tiempo de retención (HPLC)	4,9 min (método B)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 80 mg (Ejemplos 86 a 89) o en cada caso a partir de 100 mg (Ejemplos 90 a 92) de éster (R)-2-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina

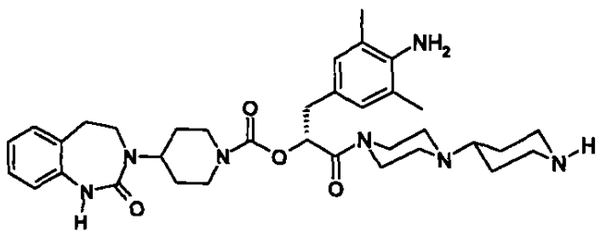


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
86		55	646 $[M+H]^+$	3,6 min (B)

87		48	645 $[M+H]^+$	4,5 min (B)
88		49	633 $[M+H]^+$	4,3 min (B)
89		42	631 $[M+H]^+$	4,6 min (B)
90		39	717 $[M+H]^+$	4,7 min (B)
91		53	732 $[M+H]^+$	5,2 min (B)
92		44	732 $[M+H]^+$	5,0 min (B)

Ejemplo 93

Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de 80 mg (0,11 mmol) de éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-[4-(1-terc.-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico (Ejemplo 91) en 2 mL de HCl 4 M se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se alcalinizó con K_2CO_3 sólido, se extrajo hasta agotamiento con DCM y las fases orgánicas reunidas se concentraron i vac La purificación ulterior se efectuó a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron.

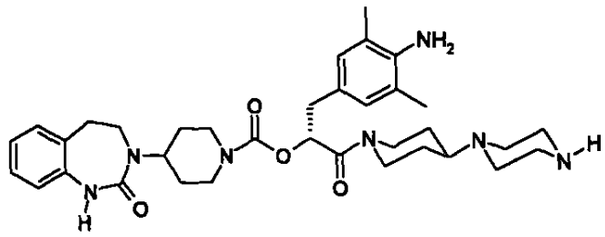
Rendimiento 4 mg (6 % de la teoría)

ESI-MS. $(M+H)^+ = 632$

Tiempo de retención (HPLC) 3,6 min (método A)

Ejemplo 94

Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-pipendin-1-il)-etilico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Análogamente al Ejemplo 93, a partir de 65 0 mg (0,089 mmol) de éster terc -butílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 92), se obtuvo el producto.

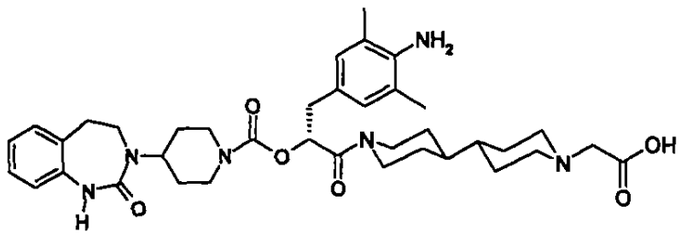
Rendimiento· 7 mg (12 % de la teoría)

ESI-MS· $(M+H)^+ = 632$

Tiempo de retención (HPLC): 3,9 min (método A)

Ejemplo 95

Éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 55 mg (0,08 mmol) de éster (R)-1-(4-amino-3,5-dimetil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 90) en 5 mL de THF se añadió una solución de 3,1 mg (0,13 mmol) de LiOH en 1 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA Se concentró i vac., el residuo se recogió en 1 mL de DMF y el producto bruto se purificó a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron.

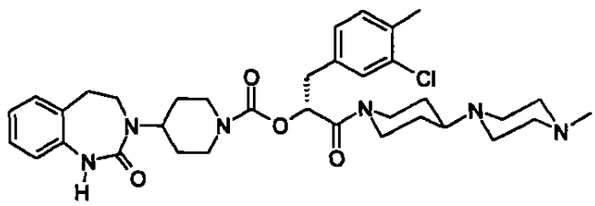
Rendimiento: 22 mg (42 % de la teoría)

ESI-MS· $(M+H)^+ = 689$

Tiempo de retención (HPLC)· 4,8 min (método A)

Ejemplo 96

Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



96a Éster metílico de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-acrílico

Bajo una atmósfera de argón se añadieron a una mezcla de 5,2 mL (39,0 mmol) de 4-bromo-2-cloro-1-metil-benceno y 10,0 g (69,9 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-acrílico en cada caso 100 mL de acetonitrilo y trietilamina 0,65 g (2,9 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y 0,9 g (2,9 mmol) de tri-o-tolil-fosfano, y la mezcla de reacción se calentó durante 20 h hasta 90°C Después de enfriar, se concentró i vac., el residuo se mezcló con DCM y agua, se filtró y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente PE/EtOAc 1.1 a EtOAc).

Rendimiento	7,67 g (73 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 268/270 (Cl)
Punto de fusión	144-145°C
R_f =	0,65 (Polygram, EtOAc)

96 b Ácido 3-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-oxo-propiónico

A una solución de 7,67 g (28,7 mmol) de éster metílico de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-acrílico en 150 mL de EtOH se añadieron 100 mL de HCl 4 M, y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 4 h El EtOH se separó i.vac., el residuo se enfrió en un baño de hielo, solidificando el residuo oleoso. El sólido se filtró, se lavó con agua, se mezcló agitando con PE, se filtró de nuevo con succión, se continuó lavando con un poco de PE y se secó

Los filtrados reunidos se concentraron, se disolvieron en 50 mL de MeOH, se mezclaron con 50 mL de NaOH 4 M y se calentaron a reflujo durante 2 h MeOH se eliminó i vac., y el residuo acuoso se acidificó con HCl conc. y se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se recristalizó en DCM y se reunió con la primera fracción de producto

Rendimiento: 2,02 g (33 % de la teoría)

ESI-MS $(M-H)^-$ = 211/213 (Cl)

96c Ácido (R)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla a base de 2,6 g (12,23 mmol) de ácido 3-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-oxo-propiónico y 2,1 mL (15,1 mmol) de trietilamina en 40 mL de THF se enfrió hasta -35°C Luego se añadió gota a gota una solución de 5,87 g (18,30 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 20 mL de THF de modo que la temperatura de la reacción se mantuviera entre -35°C y -25°C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche a TA. Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron gota a gota 30 mL de NaOH 1 M y 60 mL de dietiléter y se continuó agitando durante 15 min La fase acuosa se separó, y la fase orgánica se extrajo dos veces, en cada caso con 20 mL de NaOH 1 M y una vez con 20 mL de agua Las fases acuosas reunidas se acidificaron, bajo enfriamiento con hielo, con HCl semiconc , se extrajeron dos veces, en cada caso con 60 mL de EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento 2,8 g (85 % de la teoría)

96d Éster metílico de ácido (R)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución de 2,8 g (10,4 mmol) de ácido (R)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 100 mL de MeOH se añadieron lentamente gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, 2,0 mL (27,4 mmol) de $SOCl_2$ y la solución de reacción se continuó agitando durante 1 h a 0°C y durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i vac., el residuo se recogió en EtOAc, la fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ al 10 % y se secó sobre Na_2SO_4 Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM a DCM/MeOH 50:1)

Rendimiento: 2,12 g (89 % de la teoría)

ESI-MS. $(M+H)^+$ = 229/231 (Cl)

R_f = 0,34 (Polygram, DCM)

96e Éster (R)-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 2,1 g (9,18 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 2,45 g (9,99 mmol) de 3-pipendin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto deseado

Rendimiento 3,4 g (74 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 500/502 (Cl)

R_f = 0,52 (Polygram, EtOAc)

96f Éster (R)-1-carboxi-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 3,38 g (6,76 mmol) de éster (R)-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 30 mL de THF se añadió una solución de 0,34 g (14,2 mmol) de LiOH en 20 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a TA Se concentró i vac , se diluyó con 80 mL de agua, la fase acuosa se extrajo dos veces en cada caso con 50 mL de dietiléter, la fase acuosa se acidificó con HCl 4 M y se continuó agitando durante 30 min. El producto precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó

Rendimiento 3,2 g (97 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 486/488 (Cl)

96g Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

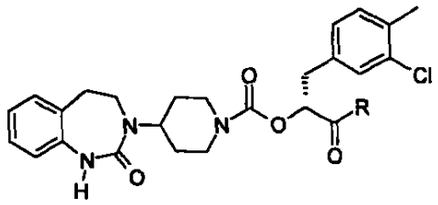
Una solución de 100 mg (0,21 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 70,0 mg (0,22 mmol) de TBTU y 35 µL (0,27 mmol) de trietilamina en 10 mL de THF se agitó durante 1 h a TA Luego se efectuó la adición de 40 mg (0,22 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante una noche a TA. La solución de reacción se mezcló agitando con 20 mL de solución semisaturada de $NaHCO_3$, se extrajo dos veces, en cada caso con 20 mL de EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (Alox, etapa de actividad II-III, DCM/MeOH 40:1)

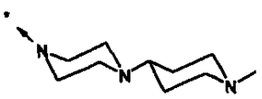
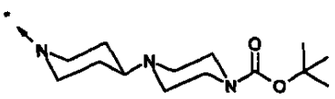
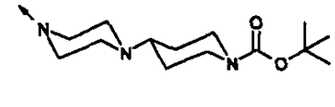
Rendimiento. 123 mg (83 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 651/653 (Cl)

R_f = 0,52 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

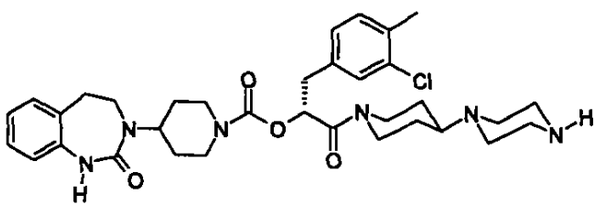
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos a partir de en cada caso 100 mg de éster (R)-1-carboxi-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (Polygram-Alox, agente eluyente)
97		74	651/653 $[M+H]^+$	0,48 DCM/MeOH 25 1
98		83	650/652 $[M+H]^+$	0,55 (DCM/MeOH 25·1)
99		74	737/739 $[M+H]^+$	n c.
100		65	737/739 $[M+H]^+$	0,33 (DCM/MeOH 50 1)

Ejemplo 101

Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 130 mg (0,14 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 99) en 1 mL de MeOH se añadieron 10 ml de HCl 1 M y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a TA. La mezcla de reacción se liofilizó directamente sin tratamiento ulterior. El producto precipitó en

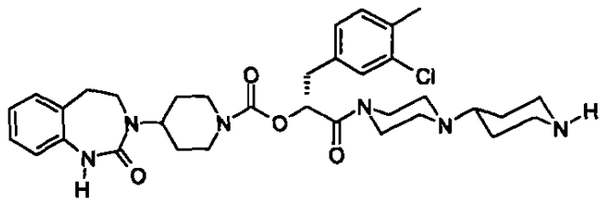
forma de sal bis-hidrocloruro

Rendimiento: 112 mg (95 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+$ = 637/639 (Cl)

Ejemplo 102

Éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



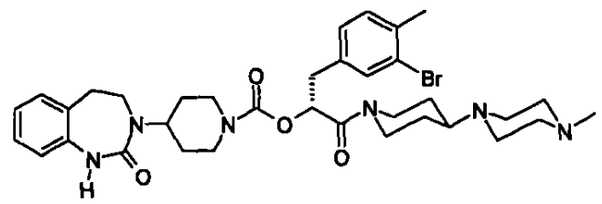
Análogamente al Ejemplo 101, a partir de 110 mg (0,13 mmol) de éster (R)-1-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-[4-(1-terc -butoxi-carbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 100) se pudo obtener el producto que precipitó en forma de sal bis-hidrocloruro

Rendimiento: 99 mg (93 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 637/639 (Cl)

Ejemplo 103

Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



103a Ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-acrílico

Análogamente al Ejemplo 1a, a partir de 6,0 g (30,1 mmol) de 3-bromo-4-metil-benzaldehído y 5,3 g (45,3 mmol) de N-acetil-glicina, se pudo obtener el producto.

Rendimiento: 4,7 g (52 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 298/300 (Br)

R_f = 0,12 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15 15 2)

103b Ácido 3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-oxo-propiónico

A una solución, calentada hasta 105°C, de 4,7 g (15,8 mmol) de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-acrílico en 50 mL de 1,4-dioxano, y la mezcla de

reacción se mantuvo a esta temperatura durante otras 5 h Se separó el 1,4-dioxano i vac , el residuo enfriado se mezcló con agua, el precipitado resultante se separó por filtración y se le secó en la estufa de secado por aire circulante

Rendimiento	2,9 g (72 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M-H)^-$ = 255/257 (Br)
R_f =	0,18 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80.20 2)

103c Ácido (R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla a base de 2,9 g (11,3 mmol) de ácido 3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-oxo-propiónico y 2,0 mL (15,1 mmol) de trietilamina en 40 mL de THF se enfrió hasta -35°C Luego se añadió gota a gota una solución de 5,44 g (17,0 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 20 mL de THF de modo que la temperatura de la reacción se mantuviera entre -35°C y -25°C, la mezcla de reación se mantuvo durante 1 h a esta temperatura, luego se retiró el baño de enfriamiento y se dejó agitar durante una noche a TA. Para completar la reacción se añadieron otros 3,0 g (9,4 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano y se agitó durante otras 5 h Bajo enfriamiento con hielo, se añadieron gota a gota 30 mL de NaOH 1 M y 30 mL de TBME y se continuó agitando durante 15 min. La fase acuosa se separó, y la fase orgánica se extrajo con 15 mL de NaOH 1 M y con 25 mL de agua. Las fases acuosas reunidas se acidificaron, bajo enfriamiento con hielo, con HCl 2 M, se extrajeron tres veces, en cada caso con 40 mL de TBME y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento	3,0 g (aprox 70% de porción de producto, 72% de la teoría)
ESI-MS	$(M-H)^-$ = 257/259 (Br)
R_f =	0,12 (gel de sílice, PE/EtOAc 1·1)

103d Éster metílico de ácido (R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Una solución de 2,8 g (aprox 70%, 7,56 mmol) de ácido (R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico en HCl metanólico (1,25 M) se agitó durante 4 h a TA Se concentró i.vac y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente PE/EtOAc 9·1 a PE/EtOAc 1 9).

Rendimiento	1,6 g (77 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 273/275 (Br)
R_f =	0,72 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

103e Éster (R)-2-(3-bromo-4-metil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 1f, a partir de 1,5 g (5,49 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 1,7 g (5,52 mmol) de cloruro de 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carbonilo, se pudo obtener el producto bruto Éste se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM/MeOH/NH_3 100 0 0 a DCM/MeOH/NH_3 0.95 5). Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron i vac., se trituraron con DIPE, se filtraron con succión y se secaron.

Rendimiento.	1,1 g (37 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 544/546 (Br)
R_f =	0,70 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70 15 15 2)

103f Éster (R)-2-(3-bromo-4-metil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 1,0 g (1,84 mmol) de éster (R)-2-(3-bromo-4-metil-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 20 mL de THF se añadió una solución de 70 mg (2,92 mmol) de LiOH en 5 mL de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA La solución de reacción se concentró i vac , el residuo se mezcló con DCM, la fase orgánica se lavó con solución de $KHSO_4$ 1 M y se secó sobre Na_2SO_4 Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se mezcló triturando con DIPE, se filtró con succión y se secó

Rendimiento:	0,95 g (98 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 530/532 (Br)
R_f =	0,29 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70 15 15 2)

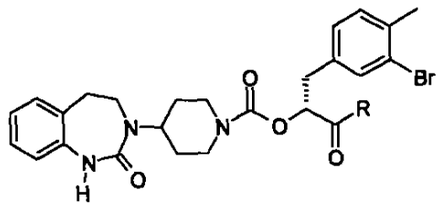
103g Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

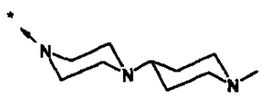
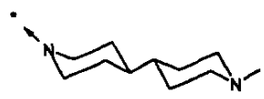
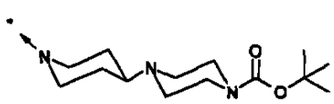
Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 100 mg (0,19 mmol) de éster (R)-2-(3-bromo-4-metil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 38 mg (0,21 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se pudo obtener el producto.

Rendimiento	90 mg (69 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 695/697 (Br)
R_f =	0,59 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos a partir de en cada caso 100 mg de éster (R)-2-(3-bromo-4-metil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de

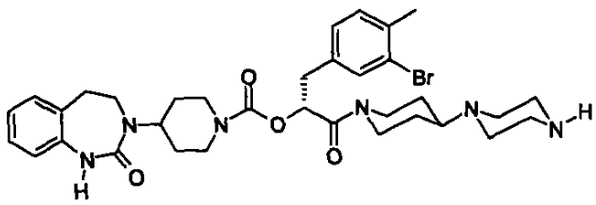
amina



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice, agente eluyente) o Tiempo de retención HPLC (método)
104		65	695/697 $[M+H]^+$	0,58 (DCM/MeOH/ Cyc/NH_3 70.15.15 2)
105		61	694/696 $[M+H]^+$	0,57 (DCM/MeOH/ Cyc/NH_3 70.15·15·2)
105		54	781/783 $[M+H]^+$	7,1 min (A)
106		61	781/783 $[M+H]^+$	6,9 min (A)

Ejemplo 107

Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

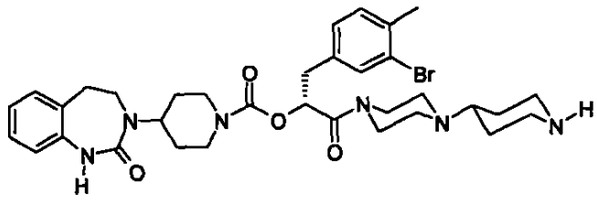


Análogamente al Ejemplo 93, a partir de 90 mg (0,12 mmol) de éster terc -butílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(3-bromo-4-metil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 106), se pudo obtener el producto.

Rendimiento.	15 mg (19 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 681/683 (Br)
Tiempo de retención (HPLC):	5,7 min (método A)

Ejemplo 108

Éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

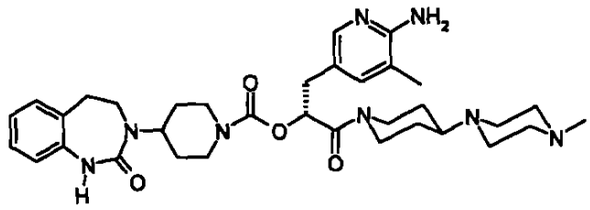


Análogamente al Ejemplo 93, a partir de 80 mg (0,12 mmol) de éster (R)-1-(3-bromo-4-metil-bencil)-2-[4-(1-terc.-butoxi-carbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 105), se pudo obtener el producto

Rendimiento·	44 mg (63 % de la teoría)
ESI-MS·	$(M+H)^+$ = 681/683 (Br)
Tiempo de retención (HPLC)·	5,5 min (método A)

Ejemplo 109

Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



109a Éster metílico de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(6-amino-5-metil-pirdin-3-il)-acrílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 33,6 g (180 mmol) de 5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamina se añadieron 28,9 g (198 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetilamino-acrílico, 4,42 g (14,4 mmol) de tri-o-tolil-fosfina y 30,9 mL (180 mmol) de etildiisopropilamina en 500 mL de butironitrilo, 6,58 g (7,19 mmol) de tris-(dibencilidenacetona)-paladio, y la mezcla de reacción se calentó durante 17 h hasta 110°C. La solución de reacción se concentró i.vac y el residuo se mezcló agitando con aprox. 500 mL de agua El precipitado se filtró, se recristalizó en acetonitrilo y se secó

Las aguas madre acuosas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90.10 1) Las fracciones que contenían el producto se concentraron, el residuo se mezcló agitando con un poco de acetonitrilo, se filtró, se secó y se reunió con la fracción de producto anterior

Rendimiento	16,6 g (37 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 250$
R_f =	0,46 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

109b Ácido 3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-2-oxo-propiónico

A una solución de 15,57 g (62,46 mmol) de éster metílico de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-acrílico en 250 mL de 1,4-dioxano se añadieron 230 mL de HCl 4 M, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h y durante otras 16 h a TA. Se concentró i vac , y el residuo se trituró con EtOAc/DIPE (1 1), se filtró y se secó en la estufa de secado por aire circulante El producto precipitó en forma de sal bis-hidrocloruro

Rendimiento	14,4 g (100 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 195$
Tiempo de retención (HPLC):	2,7 min (método A)

109c Éster metílico de ácido (R)-3-(6-amino-5-metil-pirdin-3-il)-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla a base de 13,8 g (59,9 mmol) de ácido 3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-2-oxo-propiónico y 17,5 mL (125,7 mmol) de trietilamina en 140 mL de THF se enfrió hasta -35°C. Luego se añadió gota a gota una solución de 40,3 g (126 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 210 mL de THF de modo que la temperatura de la reacción se mantuviera entre -35°C y -25°C, la mezcla de reacción se mantuvo durante 3 h a esta temperatura antes de combinarla, a 0-5°C, con 150 mL de NaOH 1 M y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 2 h a TA Se mezcló con 200 mL de TBME, la fase orgánica se separó y se acidificó con 200 mL de HCl 2 M La fase acuosa se separó, se concentró, el residuo se recogió en THF/MeOH (1 1), se filtró y, a

continuación, el filtrado se concentró El producto bruto (12,5 g), así obtenido, se disolvió en 300 mL de MeOH, se mezcló gota a gota, bajo enfriamiento con hielo, con 4,3 mL (59,3 mmol) de $SOCl_2$ y se agitó durante otras 2 h a TA Se concentró i.vac y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90.10 1)

Rendimiento·	5,62 g (45 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 211$
Tiempo de retención (HPLC)·	2,4 min (método A)

109d Éster (R)-2-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 2,75 g (13,10 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-2-hidroxi-propiónico y 3,21 g (13,10 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto deseado

Rendimiento·	1,38 g (22 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 482$
Tiempo de retención (HPLC).	4,9 min (método C)

109e Éster (R)-2-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 1,27 g (2,64 mmol) de éster (R)-2-(6-amino-5-metil-pirdin-3-il)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 30 mL de THF se añadió una solución de 100 mg (4,18 mmol) de LiOH en 25 mL de agua y la solución de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se concentró i.vac , el residuo se recogió en agua, se mezcló con agitación con solución de $KHSO_4$ 2 M, la solución remanente se separó por decantación, el residuo se secó, se le mezcló agitando con THF y el producto se filtró

Rendimiento	0,92 g (74 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+ = 468$
Tiempo de retención (HPLC)	4,8 min (método A)

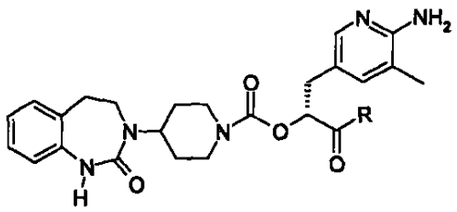
109f Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

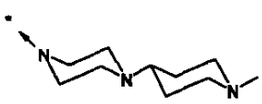
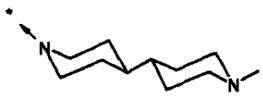
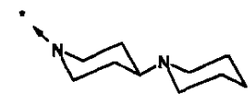
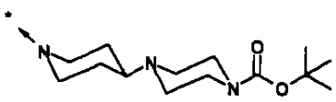
Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 50 mg (0,11 mmol) de éster (R)-2-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 20 mg (0,11 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se pudo

obtener el producto.

Rendimiento	6 mg (9 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 633$
Tiempo de retención (HPLC).	4,4 min (método A)

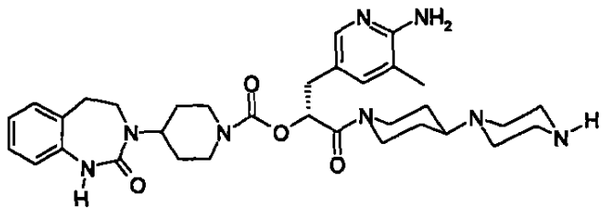
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos a partir de en cada caso 50 mg de éster (R)-2-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
110		19	633 $[M+H]^+$	4,4 min (D)
111		29	632 $[M+H]^+$	5,6 min (D)
112		25	618 $[M+H]^+$	5,4 min (D)
113		54	719 $[M+H]^+$	6,8 min (A)
114		61	719 $[M+H]^+$	6,5 min (D)

Ejemplo 115

Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

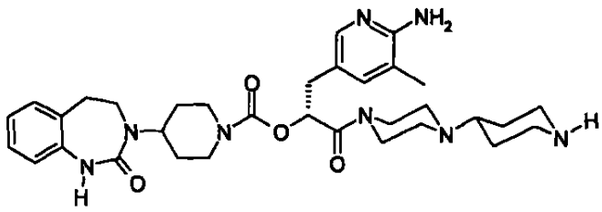


Una solución de 75 mg (0,10 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 114) en 5 mL de HCl 2 M se agitó a TA durante 20 h Después de la liofilización de la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en 1 mL de DMF, se alcalinizó con 0,6 mL de solución saturada de K_2CO_3 y se purificó a través de HPLC Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron de nuevo

Rendimiento	28 mg (44 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 619$
Tiempo de retención (HPLC)	3,8 min (método A)

Ejemplo 116

Éster (R)-1-(6-amino-5-metil-piridin-3-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

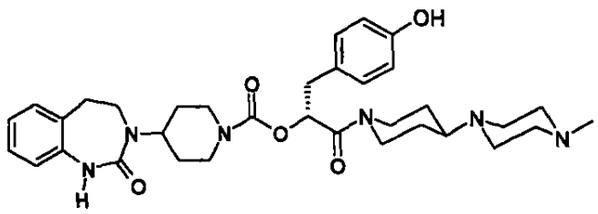


Análogamente al Ejemplo 115, a partir de 66 mg (0,09 mmol) de éster (R)-1-(6-amino-5-metil-pirídin-3-ilmetil)-2-[4-(1-terc.-butoxi-carbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 113), se pudo obtener el producto

Rendimiento	29 mg (51 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 619$
Tiempo de retención (HPLC).	3,5 min (método A)

Ejemplo 117

Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



117a Ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(4-benciloxi-fenil)-acrílico

Análogamente al Ejemplo 1a, a partir de 30,0 g (141 mmol) de 4-benciloxi-benzaldehído y 24,8 g (212 mmol) de N-acetil-glicina, se pudo obtener el producto

Rendimiento	32,0 g (73 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 312$
R_f =	0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90 10.1)

117b Ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-2-oxo-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1b, a partir de 32,0 g (103 mmol) de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(4-benciloxi-fenil)-acrílico, se pudo obtener el producto

Rendimiento:	12,4 g (45 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M-H)^- = 269$
R_f =	0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 80 20 2)

117c Ácido (R)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1c, a partir de 11,5 g (42,6 mmol) de ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-2-oxo-propiónico y 16,7 g (52,1 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano, se pudo obtener el producto

Rendimiento	7,43 g (64 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+Na)^+ = 294$
Tiempo de retención (HPLC)	13,3 min (método F)

117d Éster metílico de ácido (R)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Análogamente al Ejemplo 46d, a partir de 7,3 g (26,8 mmol) de ácido (R)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxipropiónico, se pudo obtener el producto.

Rendimiento	7,6 g (99 % de la teoría)
Tiempo de retención (HPLC).	16,7 min (método F)

117e Éster (R)-2-(4-benciloxi-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 7,6 g (26,5 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 6,5 g (26,5 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-

tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto.

Rendimiento	4,1 g (28 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 558$
R_f =	0,25 (gel de sílice, *n*-hexano/EtOAc 3:7)
Tiempo de retención (HPLC)	22,0 min (método F)

117f Éster (R)-1-carboxi-2-(4-benciloxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 58f, a partir de 4,1 g (7,4 mmol) de éster (R)-2-(4-benciloxi-fenil)-1-metoxi-carbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 264 mg (11,0 mmol) de LiOH, se pudo obtener el producto.

Rendimiento:	2,7 g (68 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 544$
Tiempo de retención (HPLC):	18,8 min (método F)

117g Éster (R)-1-carboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 2,2 g (4,1 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(4-benciloxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 450 mg (4,4 mmol) de trietilamina en 90 mL de MeOH se añadieron 220 mg de Pd al 10% /C y la mezcla de reacción se hidrogenó a 3 bar de H_2 durante 24 h El catalizador se filtró, se lavó dos veces con MeOH y el filtrado se concentró i vac El residuo se recogió en 20 mL de agua y se ajustó a pH 2-3 con HCl al 10%. El precipitado resultante se filtró, se lavó con un poco de agua y se secó a 50°C

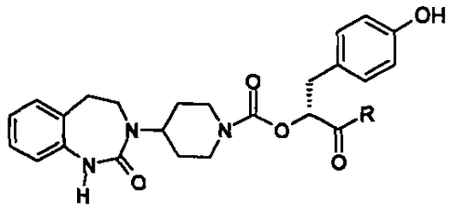
Rendimiento:	1,4 g (76 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 454$
R_f =	0,65 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 80 20 2)

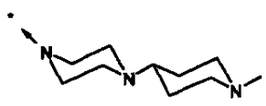
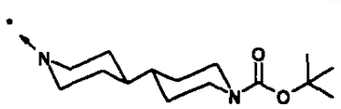
117h Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

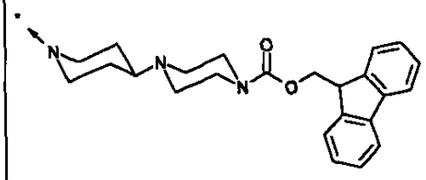
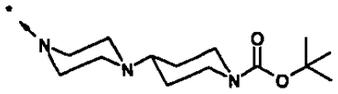
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 140 mg (0,31 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 150 mg (0,39 mmol) de HATU y 80 µl (0,47 mmol) de etildiisopropilamina en 5 mL de DMF, se añadieron 74 mg (0,40 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a TA. La solución de reacción se concentró i. vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 93:7 0,7).

Rendimiento	100 mg (52 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 619$
R_f =	0,6 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80 20 2)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 140 mg (Ejemplos 118 y 119), de 150 mg (Ejemplos 120 y 121), de 200 mg (Ejemplos 122 y 123) o de 230 mg (Ejemplo 124) de éster (R)-1-carboxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina .

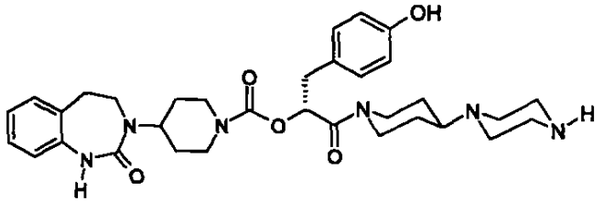


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice, agente eluyente)
118		27	604 $[M+H]^+$	0,70 (DCM/MeOH/ NH_3 80 20 2)
119		47	618 $[M+H]^+$	0,65 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20·2)
120		64	619 $[M+H]^+$	0,35 (DCM/MeOH/ NH_3 80.20 2)
121		54	564 $[M+H]^+$	0,40 (DCM/MeOH/ NH_3 80:20 2)
122		45	704 $[M+H]^+$	0,65 (DCM/MeOH/

				NH_3 80·20:2)
123		43	827 $[M+H]^+$	0,40 (DCM/MeOH/ NH_3 90 10·1)
124		53	705 $[M+H]^+$	0,65 (DCM/MeOH/ NH_3 80 20 2)

Ejemplo 125

Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

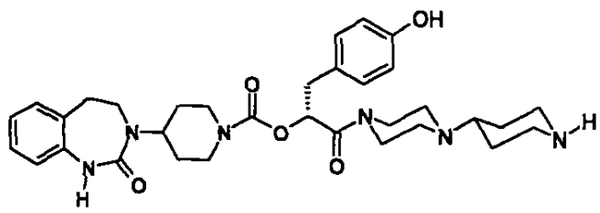


Una solución de 250 mg (0,30 mmol) de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 123) en 4 mL de piperidina se agitó a TA durante 30 min La mezcla de reacción se concentró i. vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90·10.1)

Rendimiento.	40 mg (22 % de la teoría)
ESI-MS·	$(M+H)^+$ = 605
Tiempo de retención (HPLC)	4,7 min (método F)

Ejemplo 126

Éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



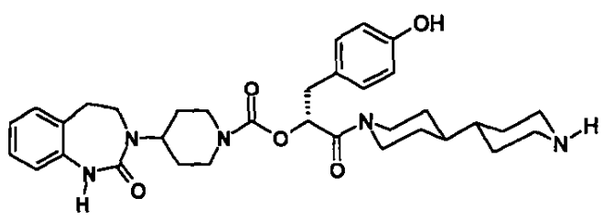
Una solución de 210 mg (0,30 mmol) de éster (R)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-[4-(1-terc -

butoxi-carbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico (Ejemplo 124) en 1,5 mL de ácido fórmico agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró i. vac y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90 10 1)

Rendimiento:	40 mg (22 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 605
R_f =	0,45 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80 20 2)
Tiempo de retención (HPLC):	4,6 min (método F)

Ejemplo 127

Éster (R)-2-4,4'-bipiperidinil-1-il-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

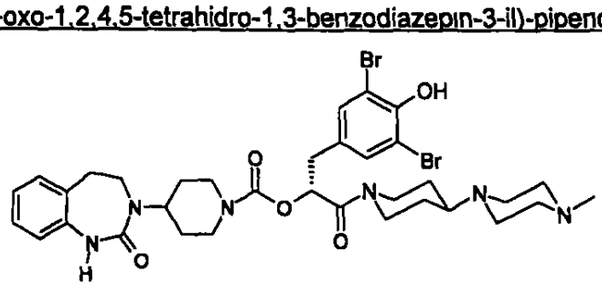


Análogamente al Ejemplo 126, a partir de 130 mg (0,19 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 1'-[(R)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboniloxi]-propionil]-4,4'-bipiperidinil-1-carboxílico (Ejemplo 122), se pudo obtener el producto

Rendimiento:	70 mg (63 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 604
R_f =	0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80 20 2)
Tiempo de retención (HPLC):	6,9 min (método F)

Ejemplo 128

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-pipendin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico



128a Ácido (Z,E)-3-(4-acetoxi-3,5-dibromo-fenil)-2-acetilamino-acrílico

Análogamente al Ejemplo 1a, a partir de 30 g (107 mmol) de 3,5-dibromo-4-hidroxi-benzaldehído y 18,8 g (161 mmol) de N-acetil-glicina, se pudo obtener el producto.

Rendimiento: 35,7 g (79 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 420/422/424 (2 Br)

R_f = 0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90 10 1)

128b Ácido 3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1b, a partir de 35,7 g (84,8 mmol) de ácido (Z,E)-3-(4-acetoxi-3,5-dibromo-fenil)-2-acetilamino-acrílico, se pudo obtener el producto

Rendimiento: 20,5 g (72 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ 335/337/339 (2 Br)

R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 80 20 2)

128c Ácido (R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1c, a partir de 14,5 g (42,9 mmol) de ácido 3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-oxo-propiónico y 30,9 g (96,33 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano, se pudo obtener el producto

Rendimiento 12,7 g (87 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 337/339/341 (2 Br)

R_f = 0,4 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 80 20 2)

Tiempo de retención (HPLC): 6,4 min (método F)

128d Éster metílico de ácido (R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Análogamente al Ejemplo 46d, a partir de 14,0 g (34,8 mmol) de ácido 3(R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico, se pudo obtener el producto.

Rendimiento. 7,0 g (57 % de la teoría)

ESI-MS $(M-H)^-$ = 351/353/355 (2 Br)

Tiempo de retención (HPLC) 9,8 min (método F)

128e Éster metílico de ácido (R)-3-[3,5-dibromo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6,78 g (19,2 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 100 mL de acetonitrilo, se añadieron 11,1 g (76,6 mmol) de KF/Al_2O_3 al 40% y la suspensión resultante se agitó durante algunos min a TA A continuación, se añadió una solución de 4,07 mL (23,0 mmol) de (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano en 20 mL de acetonitrilo y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a TA. Se filtró sobre Celite, el disolvente se concentró i.vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, *n*-hexano/EtOAc 7 3)

Rendimiento: 5,49 g (59 % de la teoría)

R_f = 0,45 (gel de sílice, *n*-hexano/EtOAc 1 1)

128f Éster (R)-2-[3,5-dibromo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-1-metoxi-carbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 4,63 g (9,56 mmol) de éster metílico de ácido (R)-3-[3,5-dibromo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-2-hidroxi-propiónico y 2,35 g (9,56 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto

Rendimiento	4,35 g (69 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 754/756/758 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC)	29,2 min (método F)

128g Éster (R)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4,30 g (5,69 mmol) de éster (R)-2-[3,5-dibromo-4-(2-trimetilsilanil-etoximetoxi)-fenil]-1-metoxi-carbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 40 mL de THF y 40 mL de MeOH se añadieron 5,46 mL de H_2SO_4 metanólico (0,5 M) y la solución de reacción se agitó durante 6 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i vac y el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación

Rendimiento	cuantitativo
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 624/626/628 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC)	17,3 min (método F)

128h Éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster (R)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-1-metoxicarbonil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (producto bruto del Ejemplo 128g) en 80 mL de THF se añadió una solución de 0,51 g (21,3 mmol) de LiOH, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA Se separó i vac. el THF, la fase acuosa se lavó con EtOAc, se acidificó con HCl al 10% y la fase acuosa se extrajo hasta agotamiento con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se concentraron i.vac, se suspendieron en dietiléter, se filtraron y el residuo se secó y, a continuación, se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90 10:1)

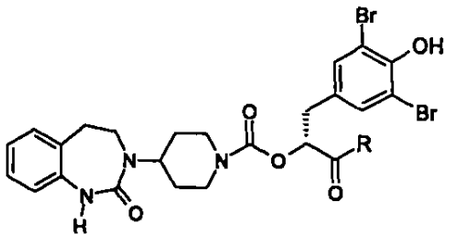
Rendimiento	3,5 g (100 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 610/612/614 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC)	14,1 min (método F)

128i Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

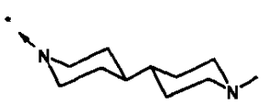
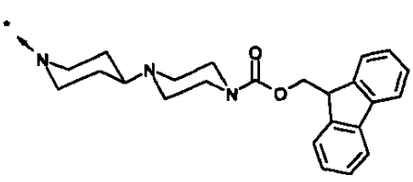
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 151 mg (0,25 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 104 mg (0,27 mmol) de HATU y 47 µl (0,27 mmol) de etildiisopropilamina en 5 mL de DMF, se añadieron 55 mg (0,30 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA La solución de reacción se concentró i. vac y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80.20·2)

Rendimiento.	190 mg (99 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 775/777/779 (2 Br)
R_f =	0,3 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 80 20 2)
Tiempo de retención (HPLC)·	7,2 min (método F)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos a partir de en cada caso 151 mg de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi--fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina:

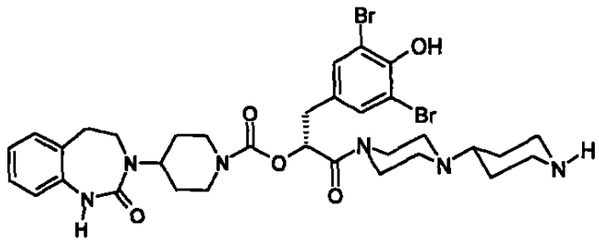


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
129		95	760/762/764 $[M+H]^+$	9,5 min (F)
130		89	775/777/779 $[M+H]^+$	6,7 min (F)

131		93	774/776/778 $[M+H]^+$	9,6 min (F)
132		82	720/722/724 $[M+H]^+$	8,7 min (F)
133		91	761/763/765 $[M+H\text{-Fmoc}]^+$	15,0 min (F)

Ejemplo 134

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Análogamente al Ejemplo 128i, a partir de 200 mg (0,33 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 140 µL (0,82 mmol) de etildiisopropilamina y 135 mg (0,44 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico (empleado en forma de sal hidrocloruro) se obtuvo el producto bruto. Éste se disolvió en 2 mL de ácido fórmico y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró i vac. y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, elución primeramente con DCM/MeOH/NH_3 80·20:2, luego con DCM/MeOH/NH_3 50 50·5).

Rendimiento: 20 mg (8 % de la teoría)

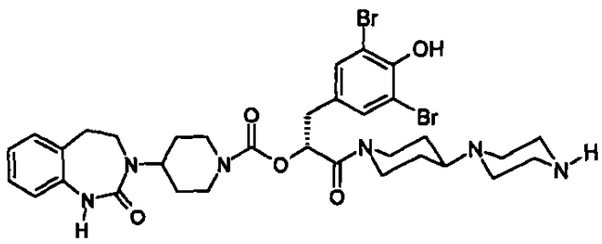
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 761/763/765 (2 Br)

R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80 20.2)

Tiempo de retención (HPLC): 6,5 min (método F)

Ejemplo 135

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

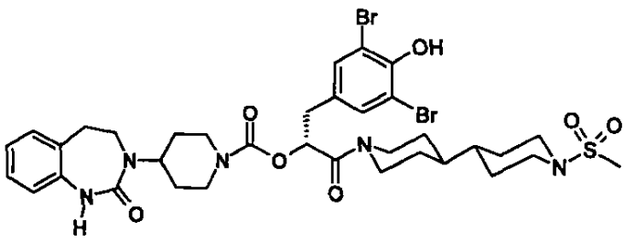


Una solución de 200 mg (0,20 mmol) de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico de ácido 4-(1-{(R)-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 133) en 4 mL de pipendina se agitó a TA durante 30 min La mezcla de reacción se concentró i. vac y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80·20:2).

Rendimiento	20 mg (8 % de la teoría)
ESI-MS·	$(M+H)^+$ = 761/763/765 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC)	6,8 min (método F)

Ejemplo 136

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-metanosulfonil-4,4'-bipipendinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de 130 mg (0,21 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico, 80 mg (0,25 mmol) de TBTU y 50 µL (0,27 mmol) de etildiisopropilamina en 10 mL de THF se agitó durante 50 min a TA Luego se efectuó la adición de 60 mg (0,24 mmol) de1-metanosulfonil-[4,4']bipipendinilo y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante una noche a TA. La solución de reacción se diluyó con 50 mL de EtOAc, se extrajo dos veces, en cada caso con 30 mL de solución K_2CO_3 al 15%, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$ Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se mezcló triturando con agua y se filtró. El sólido se mezcló con 5 mL de HCl 1 M y se agitó durante una noche. La purificación ulterior del producto bruto se efectuó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM a DCM/MeOH/NH_3 50.45:5). Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron i vac , se trituraron con DIPE, se filtraron con succión y se secaron a 40°C

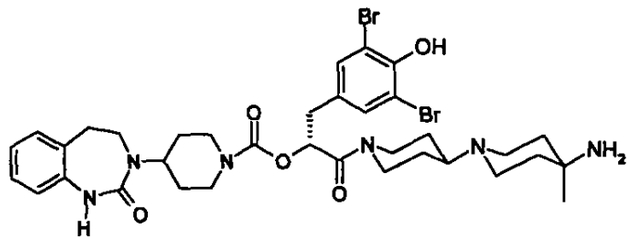
Rendimiento	80 mg (45 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 838/840/842 (2 Br)

R_f = 0,42 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15 15.2)

Ejemplo 137

Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

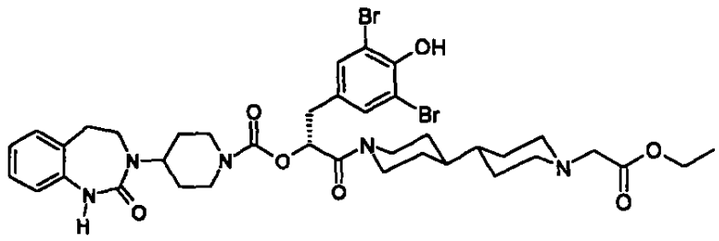


Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 80 mg (0,13 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 36 mg (0,14 mmol) de 4-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ilamina (empleada en forma de sal hidrocloruro) se pudo obtener el producto bruto que resultó en forma de sal formiato.

Rendimiento	6 mg (6 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 789/791/793 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC)	4,9 min (método A)

Ejemplo 138

Éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



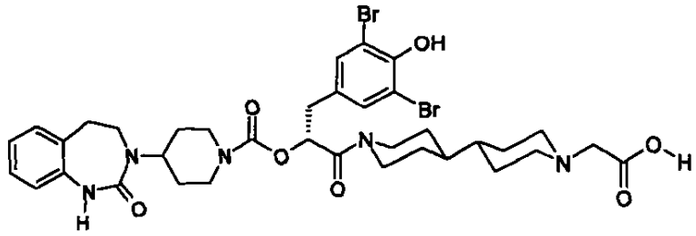
A una solución de 500 mg (0,82 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 315 mg (0,98 mmol) de TBTU y 150 µl (1,06 mmol) de trietilamina en 5 mL de DMF, se añadieron 208 mg (0,82 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Para completar la reacción, se añadieron otros 315 mg (0,98 mmol) de TBTU, 150 µL (1,06 mmol) de trietilamina y 208 mg (0,82 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético y se agitó de nuevo

durante una noche a TA La mezcla de reacción se purificó, sin tratamiento ulterior, directamente a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron i vac. se neutralizaron con solución saturada de $NaHCO_3$, la fase acuosa se extrajo dos veces, en cada caso con 100 mL de DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se mezcló triturando con DIPE, se filtró con succión y se secó al aire

Rendimiento.	204 mg (29 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 846/848/850 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC).	6,5 min (método A)

Ejemplo 139

Éster (R)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

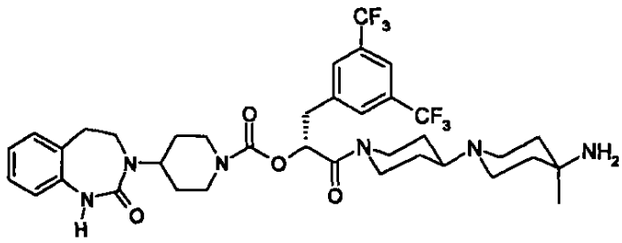


A una solución de 30 mg (0,04 mmol) de éster (R)-1-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 138) en 3 mL de THF se añadió una solución de 1,4 mg (0,06 mmol) de LiOH en 1 mL de agua y la solución de reacción se agitó durante una noche a TA El disolvente se separó en la corriente de nitrógeno, el residuo se recogió en 1 mL de agua, se acidificó con ácido fórmico, el precipitado resultante se filtró con succión y se secó en vacío.

Rendimiento	20 mg (69 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+$ = 818/820/822 (2 Br)
Tiempo de retención (HPLC):	6,5 min (método A)

Ejemplo 140

Éster (R)-2-(4-amino-4-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

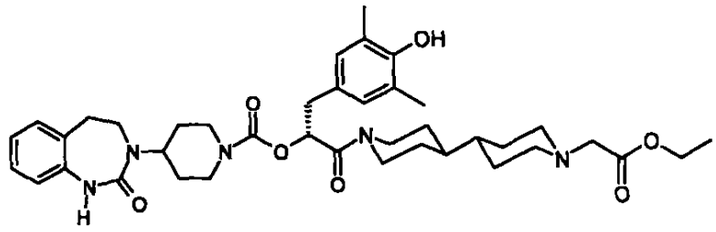


Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 80 mg (0,14 mmol) de éster (R)-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 46f) y 38 mg (0,14 mmol) de 4-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ilamina (empleada en forma de sal hidrocloruro) se pudo obtener el producto que resultó en forma de sal formiato

Rendimiento:	47 mg (42 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 753$
Tiempo de retención (HPLC)	5,4 min (método A)

Ejemplo 141

Éster (R)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

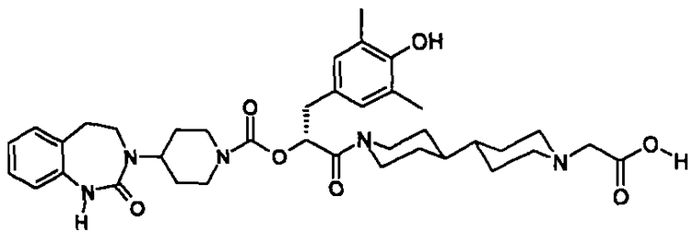


Análogamente al Ejemplo 46g, a partir de 200 mg (0,42 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 69h) y 117 mg (0,46 mmol) de éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético, se pudo obtener el producto.

Rendimiento:	222 mg (74 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 718$
Tiempo de retención (HPLC):	3,1 min (método A)

Ejemplo 142

Éster (R)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-pipendin-1-carboxílico

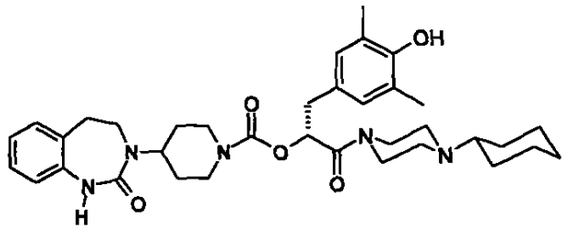


Análogamente al Ejemplo 139, a partir de 100 mg (0,14 mmol) de éster (R)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 141) y 3,8 mg (0,16 mmol) de LiOH, se pudo obtener el producto

Rendimiento	56 mg (58 % de la teoría)
ESI-MS	$(M-H)^-$ = 688
Tiempo de retención (HPLC)	3,0 min (método A)

Ejemplo 143

Éster (R)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-(4-hidroxi-3,5-dimetil-bencil)-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

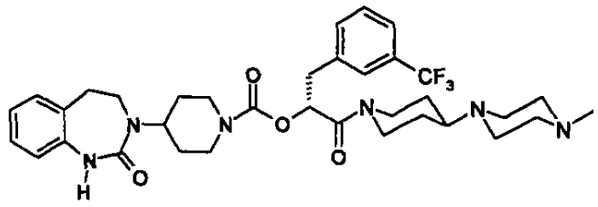


Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 69 mg (0,14 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 69h) y 24 mg (0,14 mmol) de 1-ciclohexil-piperazina, se pudo obtener el producto

Rendimiento	51 mg (91 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+$ = 632
Tiempo de retención (HPLC)	3,1 min (método E)

Ejemplo 144

Éster (R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



144a Ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrílico

Análogamente al Ejemplo 1a, a partir de 15,8 g (115 mmol) de 3-trifluorometil-benzaldehído y 21,3 g (182 mmol) de N-acetil-glicina, se pudo obtener el producto.

Rendimiento. 16,7 g (53 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 274$

R_f = 0,4 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90 10:1)

144b Ácido 2-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

Análogamente al Ejemplo 46b, a partir de 16,6 g (60,8 mmol) de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrílico, se pudo obtener el producto

Rendimiento 5,7 g (40 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^- = 231$

R_f = 0,19 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70.15:15.2)

144c Ácido (R)-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1c, a partir de 5,70 g (24,6 mmol) de ácido 2-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico y 11,8 g (36,8 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano, se pudo obtener el producto.

Rendimiento 4,25 g (74 % de la teoría)

ESI-MS. $(M-H)^- = 233$

R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70·15 15.2)

144d Éster metílico de ácido (R)-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

Análogamente al Ejemplo 46d, a partir de 4,20 g (17,9 mmol) de ácido (R)-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico, se pudo obtener el producto

Rendimiento· 2,47 g (55 % de la teoría)

ESI-MS. $(M+H)^+ = 249$

R_f = 0,73 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15.15.2)

144e Éster (R)-1-metoxicarbonil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 2,47 g (9,95 mmol) de éster metílico de ácido (R)-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico y 4,10 g (65% de pureza, 10,9 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto.

Rendimiento 3,16 g (61 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+ = 520$

R_f = 0,93 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 80·20 2)

144f Éster (R)-1-carboxi-2-(3-trifluorometil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 46f, a partir de 3,10 g (5,97 mmol) de éster (R)-1-metoxicarbonil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,22 mg (9,00 mmol) de LiOH, se pudo obtener el producto.

Rendimiento: 2,80 g (93 % de la teoría)

ESI-MS $(M+H)^+ = 506$

R_f = 0,58 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70 30.3)

144g Éster (R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidin-1-carboxílico

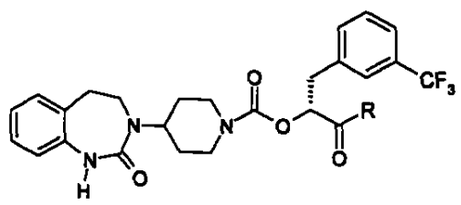
Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 80,0 mg (0,16 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-(3-trifluorometil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 29,6 mg (0,16 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se pudo obtener el producto.

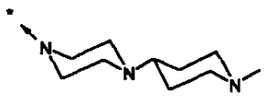
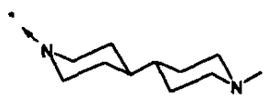
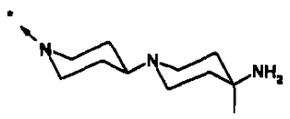
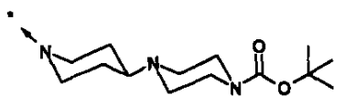
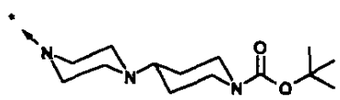
Rendimiento 67 mg (63 % de la teoría)

ESI-MS· $(M+H)^+ = 671$

R_f = 0,4 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70·15·15 2)

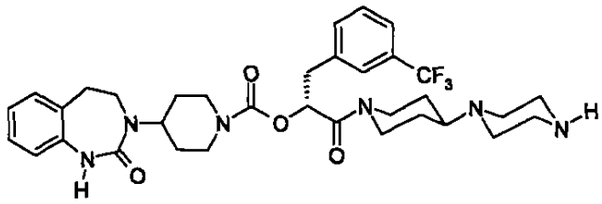
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos, en cada caso a partir de 80 mg (Ejemplos 145 a 148) o de 140 mg (Ejemplos 149 y 150) de éster (R)-1-carboxi-2-(3-trifluorometil-fenil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2) o Tiempo de retención HPLC (método)
145		93	656 $[M+H]^+$	0,68
146		64	671 $[M+H]^+$	0,35
147		74	670 $[M+H]^+$	0,53
148		48	685 $[M+H]^+$	5,1 min (A)
149		62	757 $[M+H]^+$	0,51
150		71	757 $[M+H]^+$	0,50

Ejemplo 151

Éster (R)-1-(3-metil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de 131 mg (0,17 mmol) de éster terc -butílico de ácido 4-{1-[(R)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propionil}-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 149) en 1,5 mL de HCl 4 M se agitó a TA durante una noche La solución de reacción se purificó, sin tratamiento ulterior, a través de HPLC Las fracciones que contenían el producto se reunieron y liofilizaron

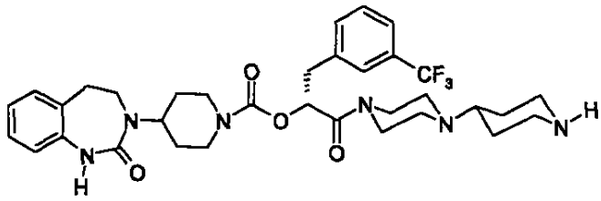
Rendimiento. 75 mg (67 % de la teoría)

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

R_f = 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70·15·15 2)

Ejemplo 152

Éster (R)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Análogamente al Ejemplo 151, a partir de 149 mg (0,20 mmol) de éster (R)-1-(3-trifluorometil-bencil)-2-[4-((1-terc -butoxi-carbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 150), se obtuvo el producto

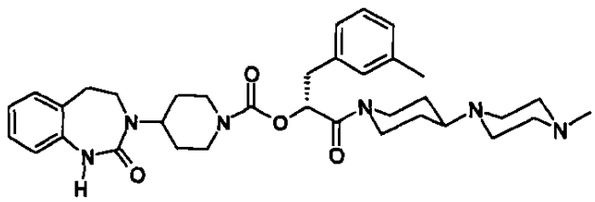
Rendimiento: 66 mg (51 % de la teoría)

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

R_f = 0,18 (gel de sílice, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70 15 15 2)

Ejemplo 153

Éster (R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(3-metil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



153a Ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-*m*-tolil-acrílico

Análogamente al Ejemplo 1a, a partir de 25,0 g (212 mmol) de 3-metil-benzaldehído y 24,9 g (212 mmol) de N-acetil-glicina, se pudo obtener el producto.

Rendimiento:	26,0 g (56 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 220$
Tiempo de retención (HPLC)	5,4 min (método A)

153b Ácido 2-oxo-3-*m*-tolil-propiónico

Análogamente al Ejemplo 46b, a partir de 13,0 g (59,3 mmol) de ácido (Z,E)-2-acetilamino-3-m-tolil-acrílico, se pudo obtener el producto

Rendimiento	9,2 g (88 % de la teoría)
ESI-MS	$(M-H)^- = 177$
Tiempo de retención (HPLC).	7,3 min (método A)

153c Ácido (R)-2-hidroxi-3-*m*-tolil-propiónico

Análogamente al Ejemplo 1c, a partir de 9,24 g (51,9 mmol) de ácido 2-oxo-3-m-tolil-propiónico y 24,0 g (74,8 mmol) de (1R)-B-clorodiisopinocanfenilborano, se pudo obtener el producto

Rendimiento.	8,4 g (90 % de la teoría)
ESI-MS	$(M-H)^- = 179$
Tiempo de retención (HPLC).	7,2 min (método A)

153d Éster metílico de ácido (R)-2-hidroxi-3-*m*-tolil-propiónico

Análogamente al Ejemplo 31e, a partir de 8,40 g (46,6 mmol) de ácido (R)-2-hidroxi-3-m-tolil-propiónico y 3,74 mL (51,28 mmol) de $SOCl_2$, se pudo obtener el producto

Rendimiento:	6,28 g (69 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 195$
Tiempo de retención (HPLC):	6,9 min (método A)

153e Éster (R)-1-metoxicarbonil-2-m-tolil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 31f, a partir de 1,12 g (5,76 mmol) de éster metílico de ácido (R)-2-hidroxi-3-m-tolil-propiónico y 1,41 g (5,76 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, se pudo obtener el producto

Rendimiento:	2,07 g (77 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+ = 466$
Tiempo de retención (HPLC):	9,0 min (método A)

153f Éster (R)-1-carboxi-2-m-tolil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al Ejemplo 46f, a partir de 2,07 g (4,45 mmol) de éster (R)-1-metoxicarbonil-2-m-tolil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 0,16 mg (6,72 mmol) de LiOH, se pudo obtener el producto

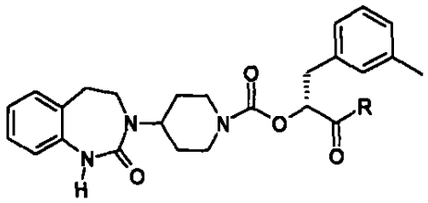
Rendimiento	1,86 g (93 % de la teoría)
ESI-MS	$(M+H)^+ = 452$
Tiempo de retención (HPLC)	8,0 min (método A)

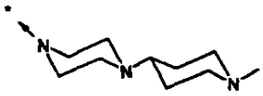
153g Éster (R)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-(3-metil-bencil)-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-1-piperidin-1-carboxílico

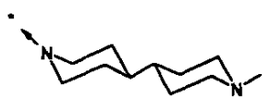
Análogamente al Ejemplo 1h, a partir de 80,0 mg (0,18 mmol) de éster (R)-1-carboxi-2-m-tolil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 33,1 mg (0,18 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il-piperazina, se pudo obtener el producto.

Rendimiento	46,7 mg (43 % de la teoría)
ESI-MS.	$(M+H)^+ = 617$
Tiempo de retención (HPLC)	5,5 min (método A)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos a partir de en cada caso 80 mg de éster (R)-1-carboxi-2-m-tolil-etílico de ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente de amina



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
154		80	617 $[M+H]^+$	5,0 min (A)

155		75	616 $[M+H]^+$	6,2 min (A)

Los siguientes Ejemplos describen la preparación de formas de aplicación farmacéuticas que en calidad de principio activo contienen un compuesto arbitrario de la fórmula general (I)

Ejemplo I

Cápsulas para la inhalación de polvos con 1 mg de principio activo

Composición

1 cápsula para la inhalación de polvos contiene:

principio activo	1,0 mg
lactosa	20,0 mg
cápsulas de gelatina dura	50,0 mg
	71,0 mg

Procedimiento de preparación:

El principio activo se muele al tamaño de granos requerido para productos de inhalación El principio activo molido se mezcla homogéneamente con la lactosa. La mezcla se envasa en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo II

Solución de inhalación para Respimat® con 1 mg de principio activo

Composición.

1 carrera contiene

principio activo	1,0 mg
cloruro de benzalconio	0,002 mg
edetato disódico	0,0075 mg
agua purificada hasta	15,0 µl

Procedimiento de preparación

El principio activo y cloruro de benzalconio se disuelven en agua y se envasan en cartuchos de Respimat®

Ejemplo III

Solución de inhalación para nebulizadores con 1 mg de principio activo

Composición	
1 frasquito contiene:	
sustancia activa	0,1 g
cloruro de sodio	0,18 g
cloruro de benzalconio	0,002 g
agua purificada hasta	20,0 ml

Procedimiento de preparación

El principio activo, cloruro de sodio y cloruro de benzalconio se disuelven en agua

Ejemplo IV

Aerosol de dosificación con gas propulsor con 1 mg de principio activo

Composición	
1 carrera contiene:	
principio activo	1,0 mg
lecitina	0,1 %
gas propulsor hasta	50,0 µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo micronizado se suspende homogéneamente en la mezcla a base de lecitina y gas propulsor. La suspensión se envasa en un recipiente de presión con válvula dosificadora.

Ejemplo V

Esprai nasal con 1 mg de principio activo

Composición

principio activo	1,0 mg
cloruro de sodio	0,9 mg
cloruro de benzalconio	0,025 mg
edetato disódico	0,05 mg
agua purificada hasta	0,1 ml

Procedimiento de preparación

El principio activo y los coadyuvantes se disuelven en agua y se envasan en un recipiente correspondiente

Ejemplo VI

Solución para inyección con 5 mg de sustancia activa por cada 5 ml

Composición	
sustancia activa	5 mg
glucosa	250 mg
albúmina de suero humana	10 mg
glucofurol	250 mg
agua para fines de inyección hasta	5 ml

Preparación:

Disolver glucofurol y glucosa en agua para fines de inyección (afi); añadir albúmina de suero humana, disolver el principio activo bajo calentamiento, completar con afi hasta el volumen de la tanda; envasar en ampollas bajo gasificación con nitrógeno

Ejemplo VII

Solución para inyección con 100 mg de sustancia activa por cada 20 ml

Composición	
sustancia activa	100 mg
dihidrógeno-fosfato monopotásico = KH_2PO_4	12 mg
hidrógeno-fosfato disódico = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 mg
cloruro de sodio	180 mg
albúmina de suero humana	50 mg
Polysorbat 80	20 mg

agua para fines de inyección hasta 10 ml

Preparación.

Disolver Polysorbat 80, cloruro de sodio, dihidrógeno-fosfato monopotásico e hidrógeno-fosfato disódico en agua para fines de inyección (afi); añadir albúmina de suero humana; disolver el principio activo bajo calentamiento, completar con afi hasta el volumen de la tanda, envasar en ampollas.

Ejemplo VIII

Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición.

sustancia activa	10 mg
manita	300 mg
albúmina de suero humana	20 mg
agua para fines de inyección hasta	2 ml

Preparación.

Disolver manita en agua para fines de inyección (afi), añadir albúmina de suero humana; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar con afi hasta el volumen de la tanda, envasar en viales, liofilizar

Disolvente para el liofilizado

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
manita	200 mg
agua para fines de inyección hasta	10 ml

Preparación:

Disolver Polysorbat 80 y manita en para fines de inyección (afi); envasar en ampollas.

Ejemplo IX

Comprimidos con 20 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	20 mg
Lactosa	120 mg
almidón de maíz	40 mg
estearato de magnesio	2 mg
Povidona K 25	18 mg

Preparación:

Mezclar homogéneamente la sustancia activa, lactosa y almidón de maíz, granular con una solución acuosa de povidona; mezclar con estearato de magnesio; prensar en una prensa para comprimidos; peso del comprimido 200 mg.

Ejemplo X

Cápsulas con 20 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa	20 mg
almidón de maíz	80 mg
ácido silícico, muy disperso	5 mg
estearato de magnesio	2,5 mg

Preparación:

Mezclar homogéneamente la sustancia activa, almidón de maíz y ácido silícico, mezclar con estearato de magnesio; envasar la mezcla en una máquina para el envasado en cápsulas de gelatina dura del tamaño 3.

Ejemplo XI

Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición.

sustancia activa	50 mg
grasa dura (grasa sólida) c s. hasta	1700 mg

Preparación

Fundir la grasa dura a aprox. 38°C; dispersar homogéneamente en la grasa dura fundida la sustancia activa molida, después de enfriar hasta aprox. 35°C, verter en moldes

previamente enfriados

Ejemplo XII

Solución para inyección con 10 mg de sustancia activa por cada 1 mL

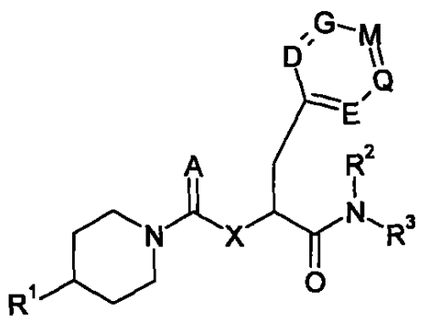
Composición:	
sustancia activa	10 mg
manitol	50 mg
albúmina de suero humana	10 mg
agua para fines de inyección hasta	1 ml

Preparación

Disolver manita en agua para fines de inyección (afi), añadir albúmina de suero humana; disolver el principio activo bajo calentamiento; completar con afi hasta el volumen de la tanda, envasar en ampollas bajo gasificación con nitrógeno

Reivindicaciones

1. Antagonistas de CGRP de la fórmula general



, (I)

en la que significan

A un átomo de oxígeno o azufre,

X un átomo de oxígeno o azufre,

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

en donde uno o dos de los grupos G, M y Q pueden significar en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-6}, hidroxi-alquenilo-C_{3-6}, hidroxi-alquinilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquenilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, tiohidroxi, alquiltio-C_{1-6}, alqueniltio-C_{3-6}, alquiniltio-C_{3-6}, amino, alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, di-(alquenil-C_{3-6})-amino, di-(alquinil-C_{3-6})-amino, amino-alquilo-C_{1-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-6}, amino-alquenilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_{3-6}, amino-alquinilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_{3-6}, hidroxicarbonilo, fenilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil-C_{1-6}-carbonilo, alquenil-C_{2-6}-carbonilo,

alquinil-C_{2-6}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-6}-aminocarbonilo, alquenil-C_{3-6}-aminocarbonilo, alquinil-C_{3-6}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminocarbonilo, di-(alquinil-C_{3-6})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-6}-amino, formil-alquenil-C_{3-6}-amino, formil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonilo, alquenil-C_{2-6}-sulfonilo, alquinil-C_{2-6}-sulfonilo, alquil-C_{1-6}-sulfinilo, alquenil-C_{2-6}-sulfinilo, alquinil-C_{2-6}-sulfinilo, alquil-C_{1-6}-sulfonilamino, alquenil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquinil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-6}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminosulfonilo, alquenil-C_{3-6}-aminosulfonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminosulfonilo, alquinil-C_{3-6}-aminosulfonilo o di-(alquinil-C_{3-6})-aminosulfonilo

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-6},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-6},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6} o alquinilo-C_{2-6} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6} o alquinilo-C_{2-6} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

R^1 un heterociclo aza, diaza, triaza, oxaza, tiaza, tiadiaza o *S,S*-dióxido-tiadiaza de 5 a 7 miembros, saturado, insaturado una vez o dos veces

estando los heterociclos precedentemente mencionados enlazados con el anillo de pipendina en la fórmula I a través de un átomo de carbono o de nitrógeno o

estando enlazados de forma espirocíclica con el anillo de piperidina en la fórmula I a

551

través de dos átomos de carbono, a través de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno o a través de un átomo de carbono y un átomo de azufre,

conteniendo uno o dos grupos carbonilo o tiocarbonilo contiguos a un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar sustituidos en uno de los átomos de nitrógeno con un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{3-6} o alquinilo-C_{3-6},

pudiendo estar sustituidos en uno o dos átomos de carbono con un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6} o alquinilo-C_{2-6}, con un grupo fenilo, fenilmetilo, naftilo, bifenililo, pindinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1-(alquil-C_{1-3})-pirazolilo, imidazolilo ó 1-(alquil-C_{1-3})-imidazolilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, y

pudiendo estar condensado un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados con un anillo de fenilo, naftilo, pindina, diazina, 1,3-oxazol, tienilo, furano, tiazol, pirrolo, *N*-alquil-C_{1-3}-pirrolo o quinolina, con un anillo de 1*H*-quinolin-2-ona sustituido en el átomo de nitrógeno eventualmente con un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{3-6} o alquinilo-C_{3-6}, o pudiendo estar condensado con un anillo de imidazol o *N*-alquil-C_{1-3}-imidazol, pudiendo también estar condensados dos dobles enlaces olefínicos de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados en cada caso con un anillo de fenilo o pirídina,

pudiendo los grupos fenilo, pindinilo, diazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-oxazolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, 1-alquil-C_{1-3}-pirazolilo, imidazolilo ó 1-alquil-C_{1-3}-imidazolilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo, tieno, pirido y diazino estar mono-, di- o tri-sustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con átomos de halógeno, grupos alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-6}, hidroxi-alquenilo-C_{3-6}, hidroxi-alquinilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquenilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, tiohidroxi, alquiltio-C_{1-6}, alqueniltio-C_{3-6}, alquiniltio-C_{3-6}, amino, alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, di-(alquenil-C_{3-6})-amino, di-(alquinil-C_{3-6})-amino, amino-alquilo-C_{1-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-6}, amino-alquenilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_{3-6}, amino-alquinilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_{3-6}, hidroxicarbonilo, fenilcarbonilo, pirídilcarbonilo, alquil-C_{1-6}-carbonilo, alquenil-C_{2-6}-carbonilo, alquinil-C_{2-6}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-6}-carbonilo,

aminocarbonilo, alquil-C_{1-6}-aminocarbonilo, alquenil-C_{3-6}-aminocarbonilo, alquinil-C_{3-6}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminocarbonilo, di-(alquinil-C_{3-6})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-6}-amino, formil-alquenil-C_{3-6}-amino-, formil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino-, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-carbonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonilo, alquenil-C_{2-6}-sulfonilo, alquinil-C_{2-6}-sulfonilo, alquil-C_{1-6}-sulfinilo, alquenil-C_{2-6}-sulfinilo, alquinil-C_{2-6}-sulfinilo, alquil-C_{1-6}-sulfonilamino, alquenil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquinil-C_{2-6}-sulfonilamino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquil-C_{1-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquenil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquil-C_{1-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{2-6}-sulfonil-alquinil-C_{3-6}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-6}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminosulfonilo, alquenil-C_{3-6}-aminosulfonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminosulfonilo, alquinil-C_{3-6}-aminosulfonilo, di-(alquinil-C_{3-6})-aminosulfonilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes y

estando los dobles y triples enlaces de los grupos alquenilo C_{3-6} o alquinilo C_{3-6} contenidos en los grupos definidos precedentemente para R^a, R^b, R^c y R^1 aislados de heteroátomos eventualmente asimismo contenidos en estos grupos,

R^2 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, di-(alquenil-C_{3-6})amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquinil-C_{3-6})amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-(alquil-C_{1-6})-1-piperazinilo ó 4-(ω-hidroxi-alquil-C_{2-7})-1-piperazinilo,

un grupo fenilo o piridinilo,

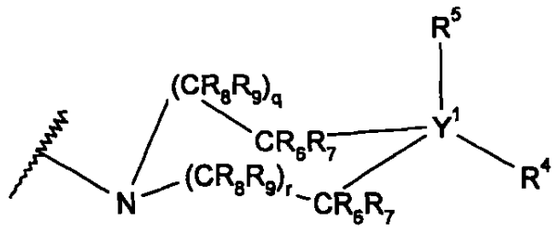
pudiendo los grupos fenilo, piridinilo y diazinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-

amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonilamino, alquil-C_{1-3}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} sustituido con un grupo fenilo o piridinilo, pudiendo estar unido el grupo alquilo-C_{1-3} con un grupo alquilo contenido en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo contenido en R^2, bajo la inclusión del átomo de nitrógeno al que están unidos R^2 y R^3, bajo la formación de un anillo de 4-7 miembros,

o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 ó 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-alquilamino, alquilo-C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7} o ciclo-alquenilo-C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3} o alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, un grupo amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, aminoiminometilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilamino, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilamino, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquil-C_{1-4}-amino, fenilaminocarbonilamino, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, alquenoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, alquinoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, pirídilcarbonilo o fenilcarbonilo,

que en cada caso pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-tio, alquil-C_{1-4}-sulfinilo o alquil-C_{1-4}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza, tiaza, *S,S*-dioxotiaza y diazacicloalquilo de 6 a 10 miembros, así como un grupo azabiciclоalquilo de 6 a 10 miembros,

un grupo 1-alquil-4-piperidinicarbonilo ó 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metino no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con un átomo de flúor, así como un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como el grupo 1-(alquil-C_{1-6})-4-piperidinilcarbonilo y 4-(alquil-C_{1-6})-1-piperazinilcarbonilo pueden estar sustituidos en el anillo, una a cuatro veces, con grupos hidroxi, alquilo-C_{1-6} o hidroxi-alquilo-C_{1-3}, o, eventualmente de manera adicional, una vez con un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, hidroxi-cicloalquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, ciclo-alquil-C_{3-7}-alquilo-C_{1-3}, fenil-alquilo-C_{1-3}, piridil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-6}-carbonilo, alquil-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxi, alcoxi-C_{1-6}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})amino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxicarbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-sulfonilo, ciclo-alquil-C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, con un grupo ciclo-alquil-C_{3-7}-carbonilo, azaciclo-alquil-C_{4-7}-carbonilo, diazaciclo-alquil-C_{5-7}-carbonilo u oxazaciclo-alquil-

C_{5-7}-carbonilo eventualmente sustituido en el anillo con alquilo-C_{1-3}, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar unidos a un átomo de carbono del anillo o a un átomo de nitrógeno del anillo,

pudiendo los radicales fenilo y piridinilo contenidos en los radicales definidos precedentemente para R^4 estar mono-, di- o tri-sustituidos, por su parte, con átomos de halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}carbonilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi,

un radical alquilo-C_{1-4}, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, 4-alquil-C_{1-4}-1-piperazinilo ó 4-morfolinilo,

un grupo alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, ciano o aminocarbonilo o también, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, un par de electrones libres,

o, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, también el átomo de flúor, o

R^4 junto con R^5 e Y^1 un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH-, -N(alquilo-C_{1-4})-, -N(alquenilo-C_{3-4})-, -N(alquinilo-C_{3-4})-, -N(ciclo-alquilo-C_{3-7})-, -N(cicloalquil-C_{3-7}-alquilo-C_{1-3})-, -N(hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3})- o -N(alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3})-,

pudiendo un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en uno de los grupos precedentemente mencionados para R^4 estar reemplazado por un radical protector,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-4} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, el átomo de flúor, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-4} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de

cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

por los radicales protectores mencionados en las definiciones que anteceden y que siguen a continuación se han de entender los grupos protectores habituales de la química de los péptidos, en particular

un grupo fenilalcoxicarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alcoxi, eventualmente sustituido en el núcleo de fenilo con un átomo de halógeno, con un grupo nitro o fenilo, con uno o dos grupos metoxi,

por ejemplo el grupo benciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-metoxi-benciloxicarbonilo, 2-cloro-benciloxicarbonilo, 3-cloro-benciloxicarbonilo, 4-cloro-benciloxicarbonilo, 4-bifenilil-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo ó 3,5-dimetoxi-α,α-dimetil-benciloxicarbonilo,

un grupo alcoxicarbonilo con en total 1 a 5 átomos de carbono en la parte de alquilo,

por ejemplo el grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo o *terc* -butiloxicarbonilo,

el grupo aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-(1,1-dimetiletoxi)carbonilo ó 9-fluorenilmetoxicarbonilo o

el grupo formilo, acetilo o trifluoroacetilo,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

2 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como en la reivindicación 1 y significan

R^2 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, diazinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, di-(alquenil-C_{3-6})amino, alquinil-

C_{3-6}-amino, di-(alquinil-C_{3-6})amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-carbonilamino, alquenil-C_{2-6}-carbonilamino, alquinil-C_{2-6}-carbonilamino, 4-morfolinilo, [bis-(2-hidroxietil)]amino, 4-(alquil-C_{1-6})-1-piperazinilo ó 4-(ω-hidroxi-alquil-C_{2-7})-1-piperazinilo,

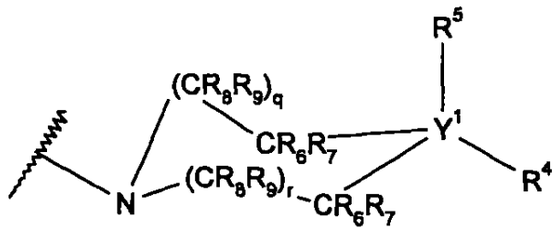
un grupo fenilo o piridinilo,

pudiendo los grupos fenilo, piridinilo y diazinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}carbonilamino, alquil-C_{1-3}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-3})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

R^3 el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} sustituido con un grupo fenilo o piridinilo, pudiendo estar unido el grupo alquilo-C_{1-3} con un grupo alquilo contenido en R^2 o con un anillo de fenilo o piridilo contenido en R^2, bajo la inclusión del átomo de nitrógeno al que están unidos R^2 y R^3, bajo la formación de un anillo de 4-7 miembros,

o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0, 1 ó 2, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, alquilo-C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, aminoiminometilo, amino-carbonilamino, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilamino, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilamino,

alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquil-C_{1-4}-amino, fenilaminocarbonilamino, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi- C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, alquenoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, alquinoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-carbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, 1-naftilo, 2-naftilo, pindilcarbonilo o fenilcarbonilo, que en cada caso pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}carbonil-amino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-tio, alquil-C_{1-4}-sulfinilo o alquil-C_{1-4}-sulfonilo, y pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 10 miembros, un grupo oxaza-, tiaza- y diaza-cicloalquilo de 6 a 10 miembros, así como un grupo azabicicloalquilo de 6 a 10 miembros,

un grupo 1-alquil-4-piperidinicarbonilo ó 4-alquil-1-piperazinilcarbonilo,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metino no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con un átomo de flúor, así como un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor,

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, así como los grupos 1-(alquil-C_{1-6})-4-piperidinilcarbonilo y 4-(alquil-C_{1-6})-1-piperazinilcarbonilo pueden estar sustituidos en el anillo, una a cuatro veces, con grupos alquilo-C_{1-6}, o, eventualmente de forma adicional, una vez con un grupo cicloalquilo-C_{3-7}, cicloalquenilo-C_{3-7}, ciclo-alquil-C_{3-7}-alquilo-C_{1-3}, fenil-alquilo-C_{1-3}, piridil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-6}-carbonilo, hidroxi, alcoxi-C_{1-6}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})amino, fenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})aminocarbonilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, con un

grupo ciclo-alquil-C_{3-7}-carbonilo, azaciclo-alquil-C_{4-7}-carbonilo, diazaciclo-alquil-C_{5-7}-carbonilo u oxazaciclo-alquil-C_{5-7}-carbonilo eventualmente sustituido en el anillo con alquilo C_{1-3}, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar unidos a un átomo de carbono del anillo o a un átomo de nitrógeno del anillo,

pudiendo los radicales fenilo y piridinilo contenidos en los radicales definidos precedentemente para R^4 estar mono-, di- o tri-sustituidos, por su parte, con átomos de halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alquenilo-C_{2-3}, alquinilo-C_{2-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}carbonilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo, di-alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil-C_{1-3}-tio, alquil-C_{1-3}-sulfinilo o alquil-C_{1-3}-sulfonilo, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes,

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno,

un radical alquilo-C_{1-4}, pudiendo estar sustituido un radical alquilo no ramificado, en posición ω, con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, 4-alquil-C_{1-4}-1-piperazinilo ó 4-morfolinilo,

un grupo alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, ciano o aminocarbonilo o también, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, un par de electrones libres,

o, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, también el átomo de flúor, o

R^4, junto con R^5 e Y^1 un anillo cicloalifático de 4 a 7 miembros, en el que un grupo metileno puede estar reemplazado por un grupo -NH-, -N(alquilo-C_{1-4})-, -N(alquenilo-C_{3-4})-, -N(alquinilo-C_{3-4})-, -N(ciclo-alquilo-C_{3-7})- o -N(cicloalquil-C_{3-7}-alquilo-C_{1-3})-,

pudiendo un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en uno de los grupos precedentemente mencionados para R^4 estar reemplazado por un radical protector,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-4} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, el átomo de flúor, un grupo alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-4} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de

cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

3. Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, D, E, G, M, Q, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado en la reivindicación 1 ó 2 y

R^1 significa un heterociclo aza, diaza, triaza o tiaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez o dos veces,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están enlazados a través de un átomo de carbono o nitrógeno, o

están enlazados de forma espirocíclica a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, a través de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno o a través de un átomo de carbono y un átomo de azufre,

contienen uno o dos grupos carbonilo contiguos a un átomo de nitrógeno,

pueden estar sustituidos en un átomo de carbono con un grupo fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo ó 1-(alquil-C_{1-4})-pirazolilo, y

en donde un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados precedentemente mencionados puede estar condensado con un anillo de fenilo, naftilo, piridina, diazina, tienilo o quinolina, o con un anillo de 1*H*-quinolin-2-ona eventualmente sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo metilo,

en donde los grupos fenilo, piridinilo, diazinilo, tienilo, pirrolilo, 1,3-tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo ó 1-(alquil-C_{1-4})-pirazolilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo, pirido y diazino pueden esatr mono-, di- o tri-sustituidos en el entramado de carbonos, adicionalmente, con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, alcoxi-C_{1-6}, hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, ciano, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-alquil-C_{1-4}amino, alquil-

C_{1-4}-carbonilamino o alquil-C_{1-4}-carbonilo, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los radicales precedentemente mencionados bajo R^1 o los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contenidos en R^1 pueden ser de cadena lineal o ramificados; cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado, y

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos bajo R^1 pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

4 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado en la reivindicación 1 ó 2 y

R^1 significa un heterociclo diaza o triaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están enlazados a través de un átomo de nitrógeno, o

están enlazados de forma espirocíclica a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno,

contienen un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno,

pueden estar sustituidos adicionalmente en un átomo de carbono a través de un grupo fenilo, y

en donde un doble enlace olefínico de uno de los heterociclos insaturados, precedentemente mencionados, puede estar condensado con un anillo de fenilo, tienilo o quinolina,

en donde los grupos fenilo contenidos en R^1, así como los heterociclos condensados con benzo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con halógeno, con grupos metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, acetilamino, acetilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, ciano, difluorometoxi o

trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente están sin sustituir o están monosustituidos con un átomo de halógeno, con un grupo metilo o metoxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo mencionados o contenidos en los radicales definidos precedentemente bajo R^1 pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente definidos puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

5 Antagonistas de CGRP de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que

A, X, D, E, G, M, Q, R^2 y R^3 están definidos como se ha mencionado en la reivindicación 1 ó 2 y

R^1 significa un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo,

en donde los heterociclos mencionados precedentemente bajo R^1 pueden estar monosustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con un grupo metoxi,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos bajo R^1 pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

6 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que

A, X, R^1, R^2 y R^3 están definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 5 y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representa en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-4}, hidroxi-alquenilo-C_{3-4}, hidroxi-alquinilo-C_{3-4}, alcoxi-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquilo-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquenilo-C_{3-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquinilo-C_{3-4}, tiohidroxi, alquil-C_{1-4}-tio, amino, alquil-C_{1-4}-amino, alquenil-C_{3-4}-amino, alquinil-C_{3-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, di-(alquenil-C_{3-4})-amino, di-(alquinil-C_{3-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-4}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-4}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-4}, amino-alquenilo-C_{3-4}, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_{3-4}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_{3-4}, amino-alquinilo-C_{3-4}, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_{3-4}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_{3-4}, hidroxicarbonilo, fenilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-4}-carbonilo, alquinoxi-C_{3-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, alquenil-C_{3-4}-aminocarbonilo, alquinil-C_{3-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, di-(alquenil-C_{3-4})-aminocarbonilo, di-(alquinil-C_{3-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino, formil-alquenil-C_{3-4}-amino, formil-alquinil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquenil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquinil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonilo, alquenil-C_{2-4}-sulfonilo, alquinil-C_{2-4}-sulfonilo, alquil-C_{1-4}-sulfinilo, alquenil-C_{2-4}-sulfinilo, alquinil-C_{2-4}-sulfinilo, alquil-C_{1-4}-sulfonilamino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquenil-C_{3-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquinil-C_{3-4}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, alquenil-C_{3-4}-aminosulfonilo, di-(alquenil-C_{3-4})-aminosulfonilo, alquinil-C_{3-4}-aminosulfonilo o di-(alquinil-C_{3-4})-aminosulfonilo,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un

grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados para R^a, R^b y R^c pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

los dobles y triples enlaces de los grupos alquenilo-C_{3-4} o alquinilo-C_{3-4} contenidos en los grupos definidos precedentemente para R^a, R^b y R^c están aislados de heteroátomos eventualmente asimismo contenidos en estos grupos,

y todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

7. Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, R^1, R^2 y R^3 estan definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 5 y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también pueden significar un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q significan en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-2}, hidroxi-alquenilo-C_3, hidroxi-alquinilo-C_3, alcoxi-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}-alquilo-C_{1-2}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, alquenil-C_{3-4}-amino, alquinil-C_{3-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, di-(alquenil-C_{3-4})-amino, di-(alquinil-C_{3-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-2}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-2}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-2}, amino-alquenilo-C_3, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_3, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_3, amino-alquinilo-C_3, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_3, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_3, hidroxi-carbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino, alquil-C_{1-4}-sulfonilo, alquil-C_{1-4}-sulfinilo, alquil-C_{1-4}-sulfonilamino, alquil-C_{1-4}-sulfonil-alquil-C_{1-4}-amino, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados para R^a, R^b y R^c pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

los dobles y triples enlaces de los grupos alquenilo-C_{3-4} o alquinilo-C_{3-4} contenidos en los grupos definidos precedentemente para R^a, R^b y R^c están aislados de heteroátomos

eventualmente asimismo contenidos en estos grupos,
sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

8 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, R^1, R^2 y R^3 estan definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 5 y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4}, alquinilo-C_{2-4}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquenilo-C_{3-6}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-2}, alcoxi-C_{1-4}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-2}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-2}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-2}, hidroxicarbonilo, alquil-C_{1-4}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, formilamino, alquil-C_{1-4}-carbonilamino, formil-alquil-C_{1-4}-amino o alquil-C_{1-4}-carbonil-alquil-C_{1-4}-amino,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo alquilo-C_{1-4},

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^c representa un grupo alquilo-C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro o trifluorometilo, cuando R^a representa un grupo alquilo-

C_{1-4}, alquenilo-C_{2-4} o alquinilo-C_{2-4} y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados para R^a, R^b y R^c pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

9 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, R^1, R^2 y R^3 estan definidos como se menciona en un a de las reivindicaciones 1 a 5 y significan

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

pudiendo significar uno o dos de los grupos G, M y Q en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q significan en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, vinilo, etinilo, ciano, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,

con las condiciones de que, en la medida en que ninguno de los grupos D, E, G, M y Q represente un átomo de nitrógeno,

(i) R^a no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^b, así como R^c representan en cada caso un grupo metilo o etilo,

(ii) R^c no signifique un átomo de hidrógeno, cuando R^a, así como R^b representan en cada caso un grupo metilo o etilo,

(iii) R^a no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o

yodo o de un grupo difluoro- o trifluoro-metilo, cuando R^c representa un grupo metilo, etilo, vinilo o etinilo y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

(iv) R^c no adopte los significados de un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o de un grupo difluoro- o trifluoro-metilo, cuando R^a representa un grupo metilo, etilo, vinilo o etinilo y R^b representa un átomo de cloro o bromo, un grupo amino, metilamino o hidroxi,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

10. Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 9 y

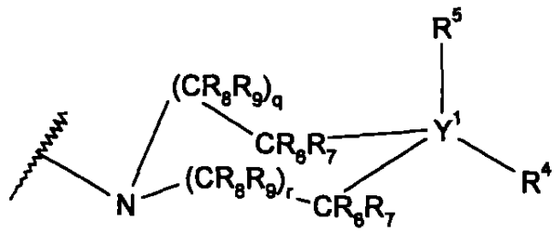
R^2 representa el átomo de hidrógeno, o

un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclo-C_{3-7}-alquilo, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-amino, 4-morfolinilo,

en donde los radicales fenilo y piridinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-amino, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-amino, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa

también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 ó 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquilo C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo C_{3-7} o ciclo-alquenilo C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, un grupo amino-alquilo C_{2-7}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{2-7}, di-(alquil C_{1-4}-amino)-alquilo C_{2-7}, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3},

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo oxaza, *S,S*-dioxotiaza y diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros, y un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos, una o dos veces, con grupos hidroxi, alquilo C_{1-3} o hidroxi-alquilo C_{1-3}, o una vez con un grupo bencilo, ciclo-alquilo C_{3-6}, hidroxiciclo-alquilo C_{3-6}, ciclo-alquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-carbonilo, alquil C_{1-4}-carbonil-alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquilo C_{1-3}, hidroxicarbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil C_{1-4})-aminosulfonilo, alquil C_{1-3}-sulfonilo, ciclo-alquil C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alquil C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} o hidroxi-(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3},

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo,

aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo-C_{1-3} o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, también un par de electrones libres,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-3} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, un grupo amino, alquil-C_{1-3}-amino o di-(alquil-C_{1-3})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-3} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

11. Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, D, E, G, M, Q y R^1 están definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 9 y

R^2 representa el átomo de hidrógeno, o

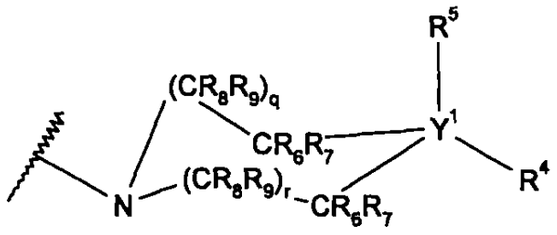
un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo ciclo-C_{3-7}-alquilo, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, fenilo, piridinilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil-C_{1-6}-amino, 4-morfolinilo,

en donde los radicales fenilo y piridinilo mencionados en los grupos definidos precedentemente para R^2 o contenidos como sustituyentes pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente en el entramado de carbonos con halógeno, con alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, amino-alquilo-

C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-amino, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-amino, aminocarbonilo, alquil-C_{1-3}-aminocarbonilo o di-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 ó 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-alquilamino, alquilo-C_{1-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, aminocarbonilamino-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo, piridinilo o diazinilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con un halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-amino-alquilo-C_{1-3},

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 4 a 7 miembros, un grupo oxaza- y diaza-cicloalquilo de 6 a 7 miembros y un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden

estar sutituidos una o varias veces, por ejemplo una a tres veces, con grupos alquilo-C_{1-3}, o una vez con un grupo bencilo, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-carbonilo, hidroxi, alcoxi-C_{1-4}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonilo, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o alquil-C_{1-3}-sulfonilo,

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo-C_{1-3} o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, también un par de electrones libres,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-3} o también, cuando Y1 representa un átomo de carbono, un grupo alquil-C_{1-3}-amino o di-(alquil-C_{1-3})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-3} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

en donde, si no se mencionó de otra forma, todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo mencionados o contenidos en los radicales precedentemente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificados, cada grupo metino contenido en los radicales precedentemente mencionados puede estar sustituido con un átomo de flúor, cada grupo metileno puede estar sustituido con hasta 2 átomos de flúor y cada grupo metilo puede estar sustituido con hasta 3 átomos de flúor, así como dos grupos alquilo y alquenilo unidos a un átomo de nitrógeno pueden estar unidos entre sí bajo formación de un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado,

todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

12. Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que A, X, D, E, G, M, Q y R^1 estan definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 9 y

R^2 representa el átomo de hidrógeno, o

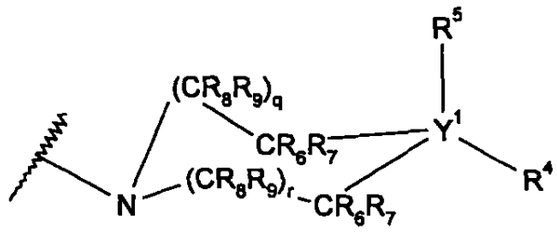
un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un

grupo fenilo, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino,

en donde los grupos fenilo y fenilmetilo precedentemente mencionados pueden estar mono- o di-sustituidos adicionalmente en un átomo de carbono aromático con halógeno, con grupos alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3} o di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3}, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, los números 0 ó 1, o

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-alquilamino, alquilo C_{1-6}, un grupo ciclo-alquilo C_{3-7} o ciclo-alquenilo C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, un grupo amino-alquilo C_{2-7}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{2-7}, di-(alquil C_{1-4}-amino)-alquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo fenilo o piridilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 6 a 7 miembros, un grupo *S,S*-dioxotiaza y diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros, y un grupo azabicicloalquilo de 7 a 9 miembros,

estando unidos los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono, a Y^1 en la fórmula (II),

en los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados un grupo metileno no enlazado directamente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre puede estar sustituido con uno o dos átomos de flúor y

los heterociclos monocíclicos y bicíclicos precedentemente mencionados pueden

estar sustituidos una o dos veces con un un grupo hidroxi, alquilo-C_{1-3} o hidroxi-alquilo-C_{1-3}, con un grupo bencilo, ciclo-alquilo-C_{3-6}, hidroxi-cicloalquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-carbonilo, hidroxi-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, ciclo-alquil-C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3},

o también, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, el grupo hidroxicarbonilo, aminometilo, alquil-C_{1-4}-aminometilo o di-(alquil-C_{1-4})-aminometilo,

R^5 un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, también un par de electrones libres,

R^6 y R^7, que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_{1-3} o también, cuando Y^1 representa un átomo de carbono, el átomo de flúor, un grupo alquil-C_{1-3}-amino o di-(alquil-C_{1-3})-amino, pudiendo estar unidos entre sí los dos grupos alquilo-C_{1-3} con formación de un anillo y

R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3},

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

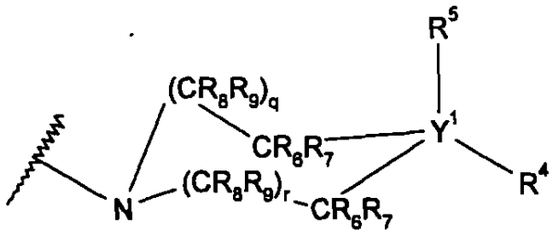
13 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) segun la reivindicacion 1, en los que A, X, D, E, G, M, Q y R^1 estan definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 9 y significan

R^2 un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino,

en donde los grupos fenilo y fenilmetilo precedentemente mencionados pueden estar sustituidos en un átomo de carbono aromático con un grupo amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3} o di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3},

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

R^6 y R^7 en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino,

R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno, y

(a) Y^1 el átomo de carbono,

q y r los números 0 ó 1,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metilo o metoxi,

un grupo hidroxi, 2-dietilamino-etilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, 2-hidroxicarbonil-pirrolidin-1-ilo, 2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-amino-4-metil-piperidin-1-ilo, 2-hidroxicarbonil-piperidin-1-ilo, 2-metoxicarbonil-piperidin-1-ilo, 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo, 4-(1-hidroxiciclopropil)-piperidin-1-ilo, 4-Amino-piperidin-1-ilo, 4-metilamino-piperidin-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-etil-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-hidroximetil-piperidin-1-ilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 3-metilamino-piperidin-1-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 3-hidroxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 4-hidroxicarbonilmetil-piperidin-1-ilo, 4-etoxicarbonilmetil-piperidin-1-ilo, perhidro-azepin-1-ilo, perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, 1-etilsulfonil-piperidin-4-ilo, 1-isopropilsulfonil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilsulfonil-piperidin-4-ilo, 4-hidroxi-1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, 1-aminosulfonil-piperidin-4-ilo, 1-(metilaminosulfonil)-piperidin-4-ilo, 1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-4-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxicarboniletil)-piperidin-4-ilo, 1-(2-etoxicarboniletil)-piperidin-4-ilo, 1-(3-hidroxicarbonil-propionil)-piperidin-4-ilo, 1-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperidin-4-ilo, 1-(hidroxicarbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-(hidroxi-

metil-carbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-(metoxiarbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-oxalil-piperidin-4-ilo, 1-etoxioxalil-piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 4-metilsulfonil-piperazin-1-ilo, 4-aminosulfonil-piperazin-1-ilo, 4-(metilaminosulfonil)-piperazin-1-ilo, 4-(dimetilaminosulfonil)-piperazin-1-ilo, 4-hidroxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, 4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxicarboniletil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-etoxicarboniletil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxicarbonil-propionil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperazin-1-ilo, 4-(hidroxicarbamoil)-metil-piperazin-1-ilo, 4-(hidroxi-metil-carbamoil)-metil-piperazin-1-ilo, 4-(metoxicarbamoil)-metil-piperazin-1-ilo, 1,2-dimetil-piperazin-1-ilo, 3-metil-piperazin-1-ilo, 3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilo, 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, 3,3,4,5,5-pentametil-piperazin-1-ilo, 3,3,5,5-tetrametil-piperazin-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-oxo-propil)-piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-ilo, 8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo ó 4-hidroxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, y

R^5 un átomo de hidrógeno, o

(b) Y^1 un átomo de nitrógeno,

q y r los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metilo o metoxi,

un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-hidroxicarbonilmetil-ciclohexilo, 4-etoxicarbonilmetil-ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 2-dietilamino-propilo, 1-quinuclidin-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 1-piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxietil)-piperidin-4-ilo, 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilo, 1-aminosulfonil-piperidin-4-ilo, 1-(metilaminosulfonil)-piperidin-4-ilo, 1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-4-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxicarboniletil)-piperidin-4-ilo, 1-(2-etoxicarboniletil)-piperidin-4-ilo, 1-(3-hidroxicarbonil-propionil)-piperidin-4-ilo, 1-(3-etoxicarbonil-propionil)-piperidin-4-ilo, 1-(hidroxicarbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-(hidroxi-metil-carbamoil-

metil)-piperidin-4-ilo, 1-(metoxicarbamoil-metil)-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo ó 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo y

R^5 representa un par de electrones libres,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

14 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que

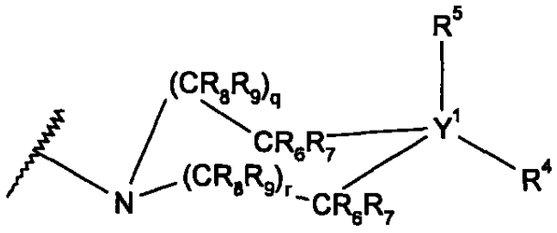
A, X, D, E, G, M, Q y R^1 estan definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 9 y significan

R^2 un grupo fenilmetilo o un grupo alquilo-C_{2-7}, que en posición ω puede estar sustituido con un grupo fenilo, amino, alquil-C_{1-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino,

en donde los grupos fenilo y fenilmetilo precedentemente mencionados pueden estar sustituidos en un átomo de carbono aromático con un grupo amino-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-3} o di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-3},

R^3 representa el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C_{1-3} o

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

R^6 y R^7 en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo dimetilamino,

R^8 y R^9 en cada caso el átomo de hidrógeno, y

(a) Y^1 el átomo de carbono,

q y r los números 0 ó 1,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metilo o metoxi,

un grupo hidroxi, 2-dietilamino-etilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-metilamino-piperidin-1-ilo, 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo, 3-amino-piperidin-1-

ilo, 3-metilamino-pipendin-1-ilo, 3-dimetilamino-piperidin-1-ilo, perhidro-azepin-1-ilo, perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-ciclopropil-piperazin-1-ilo, 1,2-dimetil-piperazin-1-ilo, 3-metil-piperazin-1-ilo, 3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilo, 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo, 3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilo, 3,3-dimetil-piperazin-1-ilo, 3,3,4,5,5-pentametil-piperazin-1-ilo, 3,3,5,5-tetrametil-piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2 1]oct-3-ilo, 8-aza-biciclo[3 2 1]oct-3-ilo, azetidin-1-ilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 1-(etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-ilo, 4-(etoxicarbonilmetil)-piperazin-1-ilo, 1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo ó 4-hidroxicarbonilmetil-piperazin-1-ilo, y

R^5 un átomo de hidrógeno, o

(b) Y^1 un átomo de nitrógeno,

q y r los números 1 ó 2,

R^4 el átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo, piridinilo o pirimidinilo, que en cada caso puede estar sustituido con un halógeno, con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, metilo o metoxi,

un grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2-dietilamino-propilo, 1-quinuclidin-3-ilo, 1-piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilo,1-hidroxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo ó 1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-ilo y

R^5 representa un par de electrones libres,

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

15. Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que D, E, G, M, Q, R^1, R^2 y R^3 están definidos como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 13 y

A y X representan en cada caso un átomo de oxígeno,

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

16. Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que
A y X representan en cada caso un átomo de oxígeno,
R^1 significa un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo,
y R^2 y R^3 están definidos como se menciona en la reivindicación 1 ó 2,
en donde los heterociclos mencionados precedentemente bajo R^1 pueden estar monosustituidos en el entramado de carbonos adicionalmente con un grupo metoxi,
y en donde todos los radicales aromáticos y heteroaromáticos mencionados o contenidos en los radicales precedentemente definidos bajo R^1 y las partes de la molécula pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos adicionalmente con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,
sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

17 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que
A y X significan en cada caso un átomo de oxígeno,
R^1 esta definido como en la reivindicación 5,
D y E representan en cada caso un grupo metino,
G representa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,
M representa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,
Q representa un grupo metino sustituido con el grupo R^c y
R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, vinilo, etinilo, ciano, hidroxi, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,
sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

18 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que
A y X significan en cada caso un átomo de oxígeno,
D y E significan en cada caso un grupo metino,
G significa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,
M significa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q significa un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-3}, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,

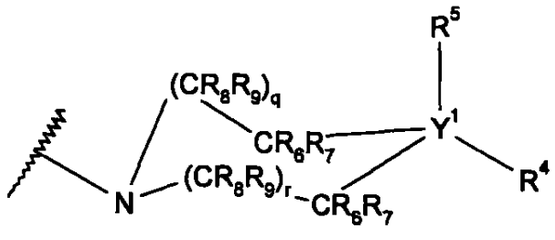
R^1 significa un heterociclo diaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez, enlazado con el anillo de piperidina en la fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno,

en donde el heterociclo precedentemente mencionado contiene un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno y el grupo carbonilo está enlazado preferiblemente con dos átomos de nitrógeno, así como

el doble enlace olefínico del heterociclo está condensado con un anillo de fenilo o tienilo y los anillos de fenilo y tienilo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de halógeno, con grupos metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente está monosustituido con un átomo de halógeno, con un grupo metilo o metoxi,

y para R^1 se puede mencionar, por ejemplo, un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo, que en un átomo de carbono insaturado de la parte aromática o heteroaromática está mono-, di- o tri-sustituido con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente no está sustituido,

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan los números 0, 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 1, 2 ó 3,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, significa los números 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 2 ó 3,

R^4 el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-alquilamino, alquilo C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituido con un grupo hidroxicarbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3}, un grupo amino-alquilo C_{2-7}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{2-7}, di-(alquil C_{1-4}-amino)-alquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquilo C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo C_{1-3},

un grupo fenilo o piridilo, que en cada caso puede estar sustituido con un átomo de halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo o S,S-dioxotiaza de 5 a 7 miembros y un grupo diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están unidos a Y^1 en la fórmula (II) a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono y

con uno o dos grupos hidroxi, alquilo-C_{1-3} o hidroxi-alquilo-C_{1-3}, con un grupo cicloalquilo-C_{3-6}, hidroxi-cicloalquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-3}-carbonil-alquilo-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-amino, hidroxicarbonil-carbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-carbonilo, hidroxicarbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, alcoxi-C_{1-3}-carbonil-alquil-C_{1-3}-carbonilo, aminosulfonilo, alquil-C_{1-4}-aminosulfonilo, di-(alquil-C_{1-4})-aminosulfonilo, ciclo-alquil-C_{3-7}-sulfonilo, aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alquil-C_{1-4}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, di-(alquil-C_{1-4})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, hidroxiaminocarbonil-alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxi-(alquil-C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo-C_{1-3},

R^5 significa un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libres, y

R^6, R^7, R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

sus tautómeros, sus isómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

19 Antagonistas de CGRP de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los que

A y X significan en cada caso un átomo de oxígeno,

D y E significan en cada caso un grupo metino,

G significa un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M significa un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q significa un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-3}, trifluorometilo, ciano, hidroxi, metoxi, trifluorometoxi, amino, metilamino o dimetilamino,

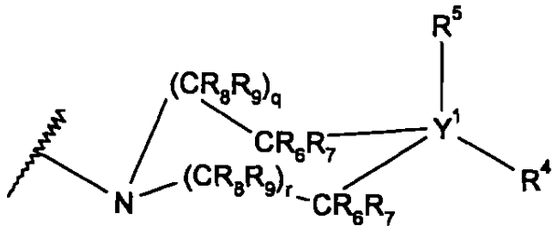
R^1 significa un heterociclo diaza de 5 a 7 miembros, insaturado una vez, enlazado con el anillo de piperidina en la fórmula (I) a través de un átomo de nitrógeno,

en donde el heterociclo precedentemente mencionado contiene un grupo carbonilo contiguo a un átomo de nitrógeno y el grupo carbonilo está enlazado preferiblemente con dos átomos de nitrógeno, así como

el doble enlace olefínico del heterociclo está condensado con un anillo de fenilo o tienilo y los anillos de fenilo y tienilo pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos con átomos de halógeno, con grupos metilo, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxi, amino, alquil-C_{1-3}-amino, di-(alquil-C_{1-3})-amino, acetilamino, acetilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente está monosustituido con un átomo de halógeno, con un grupo metilo o metoxi,

y para R^1 se puede mencionar, por ejemplo, un grupo 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-on-3-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-on-3-ilo, 5-fenil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-on-2-ilo, 1,3-dihidro-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-naft[1,2-*d*]imidazol-2-on-3-ilo, 1,3-dihidro-bencimidazol-2-on-3-ilo, 4-fenil-1,3-dihidro-imidazol-2-on-1-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo ó 3,4-dihidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]pirimidin-2-on-3-ilo, que en un átomo de carbono insaturado de la parte aromática o heteroaromática está mono-, di- o tri-sustituido con átomos de halógeno, con grupos ciano o hidroxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, pero preferiblemente no está sustituido,

R^2 y R^3, junto con el átomo de nitrógeno incluido, un radical de la fórmula general



, (II)

en la que significan

Y^1 significa el átomo de carbono o, cuando R^5 representa un par de electrones libres, significa también el átomo de nitrógeno,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de carbono, significan los números 0, 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 1, 2 ó 3,

q y r, cuando Y^1 representa el átomo de nitrógeno, significa los números 1 ó 2, ascendiendo la suma de q y r a 2 ó 3,

R^4 significa el átomo de hidrógeno, un grupo amino, alquil-C_{1-4}-amino, di-(alquil-C_{1-4})-alquilamino, alquilo-C_{1-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, amino-alquilo-C_{2-7}, alquil-C_{1-4}-amino-alquilo-C_{2-7}, di-(alquil-C_{1-4}-amino)-alquilo-C_{2-7}, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonil-alquilo-C_{1-3} o hidroxicarbonil-alquilo-C_{1-3},

un grupo fenilo o piridilo, que en cada caso puede estar sustituido con un átomo de halógeno, con un grupo alquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino,

un heterociclo elegido de un grupo azacicloalquilo de 5 a 7 miembros y de un grupo diazacicloalquilo de 6 a 7 miembros,

en donde los heterociclos precedentemente mencionados están unidos a Y^1 en la fórmula (II) a través de un átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono y

pueden estar sustituidos con un grupo alquilo-C_{1-3}, ciclo-alquilo-C_{3-6}, ciclo-alquil-C_{3-6}-alquilo-C_{1-3}, amino, alquil-C_{1-4}-amino o di-(alquil-C_{1-4})-amino,

R^5 significa un átomo de hidrógeno o, cuando Y^1 representa un átomo de nitrógeno, significa también un par de electrones libres, y

R^6, R^7, R^8 y R^9, que pueden ser iguales o diferentes, representan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

20. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 19 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

21 Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 20, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

22 Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento agudo y profiláctico de dolores de cabeza, en particular migraña o cefalea de acúmulos, para el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina ("NIDDM"), del síndrome de dolor regional complejo (CRPS1), enfermedades cardiovasculares, tolerancia a la morfina, hiperemias condicionadas por la toxina de Clostridium, enfermedades de la piel, en particular lesiones de la piel térmicas y condicionadas por la radiación, incluidas quemaduras por el sol, enfermedades

inflamatorias, p. ej. enfermedades inflamatorias de las articulaciones (artritis), enfermedades neurógenas de la mucosa oral, enfermedades inflamatorias de los pulmones, rinitis alérgica, asma, enfermedaes que van acompañadas de un ensanchamiento excesivo de los vasos, e irrigación reducida de los tejidos, condicionada por ello, p ej choque y sepsis, para calmar estados de dolor, o para la sintomatología, preventiva o terapéutica aguda de sofocos menopáusicos provocados por un ensanchamiento de los vasos y un caudal incrementado de la sangre de mujeres deficientes en estrógenos, así como pacientes de carcinoma de próstata tratados con hormonas.

23 Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 21, caractenzado porque por vía no química un compuesto segun una de las reivindicaciones 1 a 20 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y!o agentes diluyentes inertes.

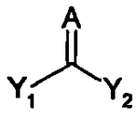
24. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque

(a) una piperidina de la fórmula general



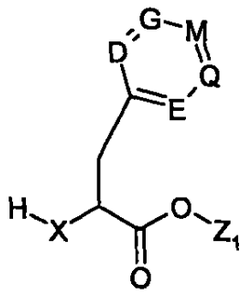
, (III)

en la que R^1 está definido como en la reivindicación 1,
se hace reaccionar con un derivado de ácido carbónico de la fórmula general



, (IV)

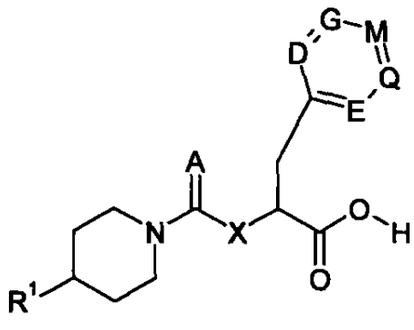
en la que A está definido como en la reivindicación 1 e Y_1 e Y_2 significan grupos nucleófugos,
así como con un compuesto de la fórmula general



, (V)

en la que X, D, E, G, M y Q están definidos como en la reivindicación 1 y Z_1 representa un grupo protector para un grupo carboxi, en donde, antes de realizar la reacción, funciones ácido carboxílico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi eventualmente presentes en el radical R^1 de un compuesto de la fórmula (III) y/o de un compuesto de la fórmula (V) se protegen, en caso necesario, mediante radicales protectores, y los radicales protectores eventualmente utilizados se separan de nuevo después de realizar la reacción, o

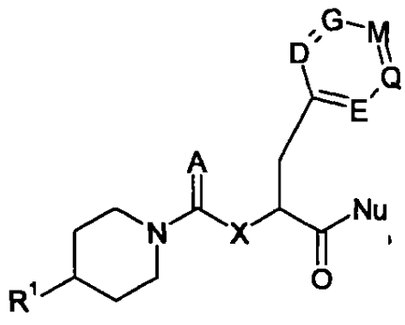
b) se acopla un ácido carboxílico de la fórmula general



, (VI)

en la que todos los radicales están definidos como en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que R^2 y R^3 están definidos como en la reivindicación 1, en donde antes de realizar la reacción, funciones acido carboxilico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi eventualmente presentes en un compuesto de la fórmula (VI) y/o en los radicales R^2 y R^3 de la amina de la fórmula HNR^2R^3 se protegen, en caso necesario, mediante radicales protectores, y los radicales protectores eventualmente utilizados se separan de nuevo después de realizar la reacción, o

(c) se acopla un compuesto de la fórmula general



, (VII)

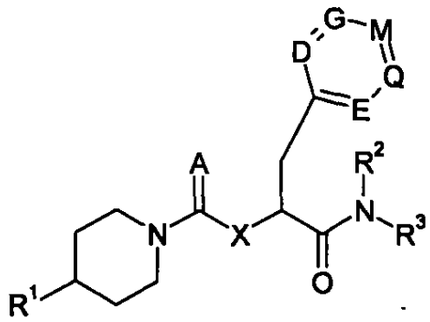
con una amina de la fórmula general HNR^2R^3, en la que todos los radicales están definidos como en la reivindicación 1 y Nu significa un grupo lábil, en donde antes de realizar la reacción, funciones ácido carboxílico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi eventualmente presentes en un compuesto de la fórmula (VI) y/o en los radicales R^2 y R^3 de la amina de la fórmula HNR^2R^3 se protegen, en caso necesario, mediante radicales protectores, y los radicales protectores eventualmente utilizados se separan de nuevo después de realizar la reacción,

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general (I), así obtenido, se separa en sus estereoisómeros y/o

un compuesto de la fórmula general (I) así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles

Resumen

Objeto de la presente invención son los antagonistas de CGRP de la fórmula general



, (I)

en la que A, X, D, E, G, M, Q y R1 a R^2 están definidos como en la reivindicación1, sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y un procedimiento para su preparación.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/003094

588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/551 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 2003/069231 A1 (RUDOLF KLAUS ET AL) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document	1,21,22, 24
P,X	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 May 2004 (2004-05-06) example 121	1-24
P,X	WO 2004/037811 A (BOEHRINGER INGELHEIM; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STEPHAN, GEORG; STENKAMP) 6 May 2004 (2004-05-06) examples 101-103,111,113	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 August 2005	10/08/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Diederen, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/003094

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003069231 A1	10-04-2003	US 2001036946 A1	01-11-2001
		US 2004214819 A1	28-10-2004
WO 2004037810 A	06-05-2004	DE 10250080 A1	13-05-2004
		AU 2003276156 A1	13-05-2004
		CA 2503455 A1	06-05-2004
		WO 2004037810 A1	06-05-2004
WO 2004037811 A	06-05-2004	DE 10250082 A1	13-05-2004
		AU 2003276157 A1	13-05-2004
		CA 2503462 A1	06-05-2004
		WO 2004037811 A1	06-05-2004
		US 2004132716 A1	08-07-2004

590

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP2005/003094

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/551 A61P25/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
A	US 2003/069231 A1 (RUDOLF KLAUS ET AL) 10. April 2003 (2003-04-10) das ganze Dokument	1,21,22, 24
P,X	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6. Mai 2004 (2004-05-06) example 121	1-24
P,X	WO 2004/037811 A (BOEHRINGER INGELHEIM; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STEPHAN, GEORG; STENKAMP) 6. Mai 2004 (2004-05-06) examples 101-103,111,113	1-24

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. August 2005	10/08/2005

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) 340–3018	Diederen, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003069231 A1	10-04-2003	US 2001036946 A1	01-11-2001
		US 2004214819 A1	28-10-2004
WO 2004037810 A	06-05-2004	DE 10250080 A1	13-05-2004
		AU 2003276156 A1	13-05-2004
		CA 2503455 A1	06-05-2004
		WO 2004037810 A1	06-05-2004
WO 2004037811 A	06-05-2004	DE 10250082 A1	13-05-2004
		AU 2003276157 A1	13-05-2004
		CA 2503462 A1	06-05-2004
		WO 2004037811 A1	06-05-2004
		US 2004132716 A1	08-07-2004

PATENT COOPERATION TREATY

592

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 06 July 2005 (06.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference 1-1668	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2005/003094	**International filing date** (day/month/year) 23 March 2005 (23.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	IT	IT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

[ ] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
PALEARI, Fabio Via Buonarroti 119 I-20052 Monza Italy	IT	IT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No	

3. Further observations, if necessary.
Please note that the person identified in Box 2 has been added to the records as Applicant for US only and Inventor for all Designated States.

4. A copy of this notification has been sent to

[X] the receiving Office
[X] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other

The International Bureau of WIPO **34, chemin des Colombettes** **1211 Geneva 20, Switzerland**	Authorized officer S. GROBET
Facsimile No (41-22) 338 70.80	Telephone No (41-22) 338 8018

Form PCT/IB/306 (March 1994)

006735019

PATENT COOPERATION TREATY

593

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim/Rhein
Germany

Eingang CD-Patente
15. Juli 2005
SB | gesehen | erledigt

Date of mailing (day/month/year) 06 July 2005 (06 07.2005)	
Applicant's or agent's file reference 1-1668	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2005/003094	**International filing date** (day/month/year) 23 March 2005 (23 03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	IT	IT
	Telephone No	
	Facsimile No	
	Teleprinter No	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SANTAGOSTINO, Marco Vicolo San Giacomo #1 I-20013 Magenta Italy	IT	IT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary.
Please note that the person identified in Box 2 has been added to the records as Applicant for US only and Inventor for all Designated States.

4. A copy of this notification has been sent to

[X] the receiving Office
[X] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer S. GROBET
Facsimile No (41-22) 338 70 80	Telephone No (41-22) 338 8018

Form PCT/IB/306 (March 1994)

006735011

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud 06 - 98640

22) Fecha de solicitud 29/09/06

(30) Prioridad (31) 10 2004 015 723 5 (32) 29/03/04 (33) DE

(51) Int Cl C07D 401/004

(71)Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

(72) Inventor(es) STEPHAN GEORG MUELLER
Y OTROS

(74) Apoderado· EMILIO FERRERO

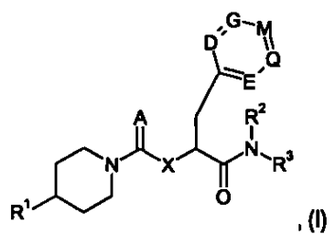
(85) Fecha límite inicio fase nacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud. 23/03/2005
No de solicitud PCT/EP2005/003094

(87) Publicación internacional
Fecha 06/10/2005
N° publicación. WO 2005/092880 A1

(54) Título **ANTAGONISTAS DE CGRP SELECCIONADOS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN ASÍ COMO SU USO COMO MEDICAMENTO**

Reivindicación(es)

1 Antagonistas de CGRP de la fórmula general



, (I)

en la que significan

A un átomo de oxígeno o azufre,

X un átomo de oxígeno o azufre,

(a) D, E, independientemente uno de otro, un grupo metino o el átomo de nitrógeno y

G un grupo metino sustituido con el grupo R^a,

M un grupo metino sustituido con el grupo R^b,

Q un grupo metino sustituido con el grupo R^c,

en donde uno o dos de los grupos G, M y Q pueden significar en cada caso también un átomo de nitrógeno,

o

(b) D y E, en cada caso, un grupo metino, pudiendo significar uno de los grupos D y E también un átomo de nitrógeno, y

G, M y Q en cada caso un átomo de nitrógeno,

en donde R^a, R^b y R^c, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alquilo-C_{1-6}, alquenilo-C_{2-6}, alquinilo-C_{2-6}, ciclo-alquilo-C_{3-7}, ciclo-alquenilo-C_{3-7}, ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo-C_{1-6}, hidroxi-alquenilo-C_{3-6}, hidroxi-alquinilo- C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquenilo-C_{3-6}, alcoxi-C_{1-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquenoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquilo-C_{1-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquenilo-C_{3-6}, alquinoxi-C_{3-6}-alquinilo-C_{3-6}, tiohidroxi, alquiltio-C_{1-6}, alqueniltio-C_{3-6}, alquiniltio-C_{3-6}, amino, alquil-C_{1-6}-amino, alquenil-C_{3-6}-amino, alquinil-C_{3-6}-amino, di-(alquil-C_{1-6})-amino, di-(alquenil-C_{3-6})-amino, di-(alquinil-C_{3-6})-amino, amino-alquilo-C_{1-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquilo-C_{1-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquilo-C_{1-6}, amino-alquenilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquenilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquenilo-C_{3-6}, amino-alquinilo-C_{3-6}, alquil-C_{1-3}-amino-alquinilo-C_{3-6}, di-(alquil-C_{1-3})-amino-alquinilo-C_{3-6}, hidroxicarbonilo, fenilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil-C_{1-6}-carbonilo, alquenil-C_{2-6}-carbonilo, alquinil-C_{2-6}-carbonilo, formilo, alcoxi-C_{1-6}-carbonilo, alquenoxi-C_{3-6}-carbonilo, alquinoxi- C_{3-6}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C_{1-6}-aminocarbonilo, alquenil-C_{3-6}-aminocarbonilo, alquinil-C_{3-6}-aminocarbonilo, di-(alquil-C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquenil-C_{3-6})-aminocarbonilo, di-(

595

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A

Item		Expediente No 06098640	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones: Arte final

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

596

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-098640- -00000-0000
Fec. 2006-09-29 17 53 55 Dep 2020 NUEVCREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION - Folios 596

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBC OFICIAL DE CAJA : 06 - 73,833
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872311	25/09/2006	44,980,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Cdo 09255-841.051-7

597

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098640- -00000-0000
Fec 2006-09-29 17 53 53 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Fve 378 FASENACIONALI
Act 111 PRESENTACION Folios 005

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicacion 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.	(NO)	( )
-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 se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable. _____

Fecha. Sept 29 de 2006.

598

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	06 98640
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/003094
	Fecha inicio fase nacional	29/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13592

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. 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 24 NOV. 2006
aalvarado