CSA047346

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 08-11128

54 **TÍTULO** ANTAGONISTAS DE CGRP SELECCIONADOS,= PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION ASI COMO SU USO COMO MEDICAMENTOS

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61 K 31/445

71 **SOLICITANTE** BOEHTINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74 **APODERADO** EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaqien

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-011128- -00000-0000
Fecha: 2008-02-05 17:06:04 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 743

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

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 Alemania.

Dirección: Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
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@cavelier.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,
Alemania

2. **Klaus RUDOLF**
Oeschweg 11,
88447 Warthausen,
Alemania

3. **Philipp LUSTENBERGER**
Murbacherstrasse 27,
4056 Basel,
Suiza

4. **Gerhard SCHAENZLE**
Sophie von La Roche Weg 10,
88400 Biberach,
Alemania

5. **Marco SANTAGOSTINO**
Obere Schuegelestr. 22,
88441 Mittelbiberach,
Alemania

6. **Dirk STENKAMP**
Bonifaz-Locher-Weg 8,
88400 Biberach,
Alemania

7. **Kirsten ARNDT**
Vorarlberger Strasse 51,
88400 Biberach,
Alemania

8. **Henri DOODS**
Freiherr-von-Koenig-Str. 6,
88447 Warthausen,
Alemania

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/065314 Fecha: 15 de agosto de 2006
Publicación Internacional No. WO 2007/020261 A2 Fecha: 22 de febrero de 2007

6 Título (54)

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

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/014

(8) Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE DE	17 de agosto de 2005 25 de octubre de 2005	102005038831.0 102005050953.3

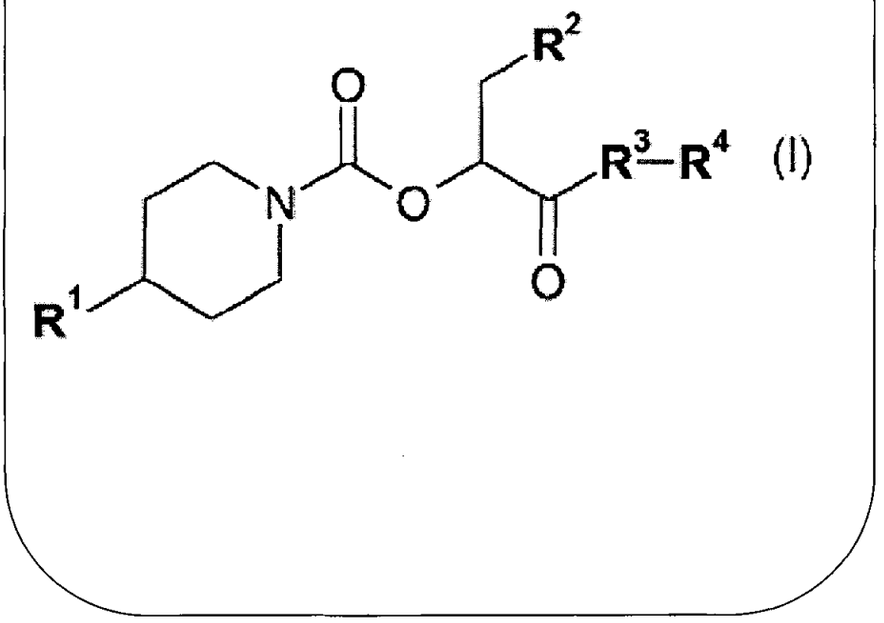
(9) **Comprobante de pago No.:** 08-1,707 **Fecha:** 8 de enero de 2008

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 501.000.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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/020261 A2

   Descripción:

   Páginas 254 en el idioma original

   Páginas 222 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 17

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

5

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 ENE 2008
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051006

DOCUMENTO DE SE...
LAS FUNCIONES INDICA...

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

04 ENE -4 A 11:44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C

LUZ ...
TRADUCTORA E INTER...
1-1045133
Resolución No. 59 ... Ministerio

CONSUL DE COLOMBIA

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

04 ENE 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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.

BOGOTA, 8 - COLOMBIA

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.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa. ppa.

Dr. Dieter Laudien — Dr. Gerhard Huber

Signature — Firma

© CAVELIER ABOGADOS

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).



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

COMO NOTARIO DEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 ENE 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
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 - ~~sbeuqsdox~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

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

Landgericht Mainz

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

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. 832; 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 BOEHRINGER 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 AKKAJA LEMA
TRADUCTORA
Resolución No. 599 Ministerio

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
9 ENE 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

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

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/hün

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.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 ENE 2008
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 Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas 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. 1[illegible] de 1[illegible] de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de [illegible].

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, 6 de enero de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL. LUZ ARRIAGA DE HERBEN. TENICO A LA TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL.

30 ENE 1996

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

599 Ministerio

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 TRADUCTOR

10 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

30 ENE 2008

JUAN MANUEL BUSTAMANTE MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA SE ENCUENTRA EN EL EXPEDIENTE DEL CONSULADO

LAS FUNCIONES INDICADAS

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

FAX (57) (1) 3... 9850
EX: 45479 CAVE CO
1740737S CAVE UC

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57, (1) 2..0.00
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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 ENE 2008
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 M, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA,

Compareció(eron) [signature]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. 28772927 [illegible] 4338014

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.

[signature]

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

30 ENE 2008

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

[signature]

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

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

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) **Stephan Georg MUELLER**

(2) **Klaus RUDOLF**

(3) **Philipp LUSTENBERGER**

(4) **Gerhard SCHAENZLE**

(5) **Marco SANTAGOSTINO**

(6) **Dirk STENKAMP**

(7) **Kirsten ARNDT**

(8) **Henri DOODS**

domiciliado(s)

(1) Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen, Alemania

(2) Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Alemania

(3) Murbacherstrasse 27, 4056 Basel, Suiza

(4) Sophie von La Roche Weg 10,
88400 Biberach, Alemania

(5) Obere Schuegelestrasse 22,
88441 Mittelbiberach, Alemania

(6) Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Alemania

(7) Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Alemania

(8) Freiherr-von-Koenig-Strasse 6,
88447 Warthausen, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Antagonistas de cGRP seleccionados procedimientos para su preparación así como su uso como medicamentos

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

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) **Stephan Georg MUELLER**

(2) **Klaus RUDOLF**

(3) **Philipp LUSTENBERGER**

(4) **Gerhard SCHAENZLE**

(5) **Marco SANTAGOSTINO**

(6) **Dirk STENKAMP**

(7) **Kirsten ARNDT**

(8) **Henri DOODS**

of

(1) Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen, Germany

(2) Oeschweg 11, 88447 Warthausen, Germany

(3) Murbacherstrasse 27, 4056 Basel, Switzerland

(4) Sophie von La Roche Weg 10,
88400 Biberach, Germany

(5) Obere Schuegelestrasse 22,
88441 Mittelbiberach, Germany

(6) Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach, Germany

(7) Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach, Germany

(8) Freiherr-von-Koenig-Strasse 6,
88447 Warthausen, Germany

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

„SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciliada en Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

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

domiciled in Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.12.2007
en/in

por/by **Stephan Georg MUELLER**

Firma/Signature Stephan Georg Müller

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.12.2007
en/in

por/by **Klaus RUDOLF**

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

por/by **Philipp LUSTENBERGER**

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.12.2007
en/in

por/by **Gerhard SCHAENZLE**

Firma/Signature Gerhard Schaenzle

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.12.2007
en/in

por/by **Marco SANTAGOSTINO**

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.12.2007
en/in

por/by **Dirk STENKAMP**

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.12.2007
en/in

por/by **Kirsten ARNDT**

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11.12.2007
en/in

por/by **Henri DOODS**

Firma/Signature

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ Ante mí, Notario Público de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____

200 ____ before me, a Notary Public of

_____

personally appeared _____

_____

_____

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

_____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

....

Urkundenrolle 1 UR 677 / 2007 1 UZ 698 / 2007
Notariat 1 Biberach a.d. Riß*Tel. 07351/180310*Fax 07351/180360

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

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

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

2. Herrn Dr. Stephan Georg Müller,
   geboren am 26.09.1966,
   wohnhaft in 88447 Warthausen, Mälzerstraße 13,

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

3. Herrn Dr. Klaus Rudolf,
   geboren am 18.05.1959,
   wohnhaft in 88447 Warthausen, Öschweg 11,

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

4. Herrn Dr. Gerhard Schänzle,
   geboren am 11.08.1967,
   wohnhaft in 88400 Biberach, Sophie-von-La-Roche-Weg 10,

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

5. Herrn Dr. Marco Santagostino,
   geboren am 04.04.1965,
   wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Obere Schügelestraße 22,

   - ausgewiesen durch italienischen Reisepass -

6. Frau Dr. Kirsten Arndt,
   geboren am 19.02.1967,
   wohnhaft in 88400 Biberach, Vorarlberger Strasse 51,

   - ausgewiesen durch Reisepass -

7. Herrn Dr. Henri Doods,
   geboren am 03.06.1958,
   wohnhaft in 88447 Warthausen-Oberhöfen, Freiherr-von-König-Strasse 6,

   - ausgewiesen durch niederländischen Reisepass -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 13.12.2007

Notar

(Groß)

§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Anzahl	Betrag
§§ 45 I, 141 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	0	30,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	0	30,00 €
§137 KostO	Auslagen		0	33,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	126,00 €		23,94 €
Summe:				**149,94 €**

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Gros
3. in seiner/ihrer Eigenschaft als Amtsnotar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notariat Biberach
Bestätigt
5. in Ravensburg 6. am 20.12.2007
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 910a- 65.2/07
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
Horz

Landgericht Ravensburg

24

La presente traducción oficial **No. 018/08** *fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.*

A continuación se traduce una certificación notarial y una apostilla en alemán, que acompañan a una CESIÓN

Protocolo notarial 1 UR 677 / 2007 — 1 UZ 698 / 2007

Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180360

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden,

1. del señor Dr. Dirk Stenkamp,
   fecha de nacimiento 28.12.1969,
   residente en 88400 Biberach, Bonifaz-Locher-Weg 8,

   - identificado con documento de identificación personal –

2. del señor Dr. Stephan Georg Müller,
   fecha de nacimiento 26.9.1966,
   residente en 88447 Warthausen, Mälzerstraße 13,

   - identificado con documento de identificación personal –

3. del señor Dr. Klaus Rudolf,
   fecha de nacimiento 18.5.1959,
   residente en 88447 Warthausen, Öschweg 11,

   - identificado con documento de identificación personal –

4. del señor Dr. Gerhard Schänzle,
   fecha de nacimiento 11.8.1967,
   residente en 88400 Biberach, Sophie-von-La-Roche-Weg 10,

   - identificado con documento de identificación personal –

5. del señor Dr. Marco Santagostino,
   fecha de nacimiento 4.4.1965,
   residente en 88441 Mittelbiberach, Obere Schügelestraße 22,

   - identificado con pasaporte italiano –

6. la señora Dra. Kirsten Arndt,
   fecha de nacimiento 19.2.1967,
   residente en 88400 Biberach, Vorarlberger Strasse 51,

   - identificada con pasaporte –

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

7. del señor Dr. Henri Doods,
fecha de nacimiento 3.6.1958,
residente en 88447 Warthausen-Oberhöfen, Freiherr-von-König-Strasse 6,

- identificado con pasaporte holandés –

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 13.12.2007

Notario

(Gross)

HILO Y SELLO EN ALTO RELIEVE: GROSS * NOTARIO EN BIBERACH *

§§ KostO[1]	Concepto	Valor transacción	Número	Importe
§§ 45 I, 141 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	0	33,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	0	30,00 €
§§ 58 I, 141 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	0	30,00 €
§ 137 KostO	Gastos		0	33,00 €
	IVA 19,00% sobre	126,00 €		23,94 €
Total:				**149,94 €**

[1] Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

76

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. está firmado por .....
   el Notario Groß .....
3. en su calidad de .....
   notario público .....
4. lleva el sello de
   la notaría de Biberach .....
   .....

Certificado

5. en Ravensburg 6. el 20 de diciembre de 2007
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910a- 652/07 .....
9. Sello/timbre 10. Firma
   ....

Landgericht Ravensburg

Horz

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL DE RAVENSBURG

Bogotá, D.C., 23 de enero de 2008

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 ENE 24 P 1:38

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

929574

HERNANDO TOBAR
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2007 (22.02.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/020261 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 25/06* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/065314

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. August 2006 (15.08.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102005038831.0 17. August 2005 (17.08.2005) DE
102005050953.3 25. Oktober 2005 (25.10.2005) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(71) Anmelder *(nur für DE)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Str. 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/CH]; Murbacherstr. 27, 4056 Basel (CH). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie Von La Roche Weg 10, 88400 BIBERACH (DE). **SANTAGOSTINO, Marco** [IT/DE]; Obere Schügelestr. 22, 88441 MITTELBIBERACH (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 BIBERACH (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51, 88400 BIBERACH (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 WARTHAUSEN (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; Binger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

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

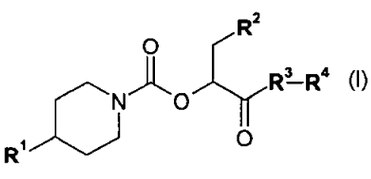
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, 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)

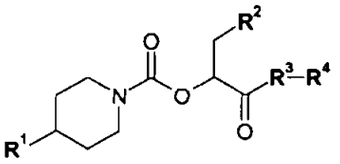
(57) Abstract: The invention relates to the CGRP antagonists of general formula (I) in which R1, R2, R3 and R4 are defined as in claim 1, to their tautomers, isomers, diastereoisomers and enantiomers, hydrates, mixtures and their salts as well as the hydrates of the salts, particularly their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, as well as to the compounds of general formula (I) in which one or more hydrogen atoms are exchanged for deuterium, to medicaments containing these compounds, the use thereof and to methods for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel I in der R1, R2, R3 und R4 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, sowie diejenigen Verbin¬ dungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 2007/020261 A2

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 der R^1, R^2, R^3 und R^4 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, sowie diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

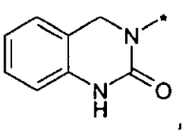
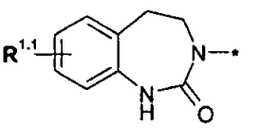
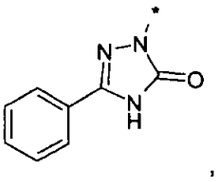
STAND DER TECHNIK

In den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862 und PCT/EP03/11762 werden bereits CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Migräne beschrieben.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer ersten Ausführungsform

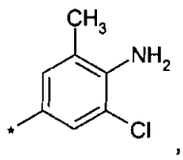
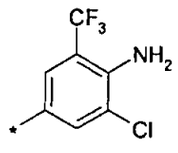
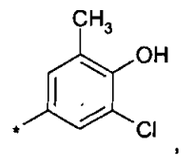
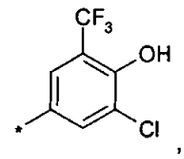
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

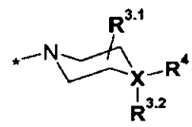
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formel II



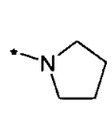
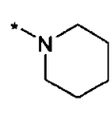
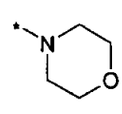
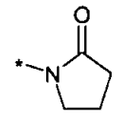
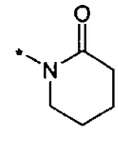
worin

X N oder C,

$R^{3.1}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder **$R^{3.1.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder **$R^{3.1.1.1}$**-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{3.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

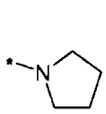
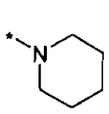
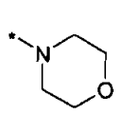
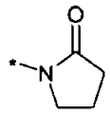
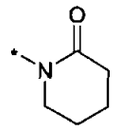




und


$R^{3.2}$ ein freies Elektronenpaar, wenn **X** = N ist, oder

$R^{3.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{3.2.1}$-O-C(O)-, wenn **X** = C ist,

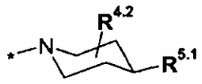
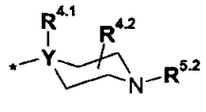
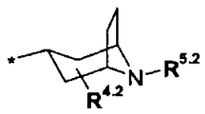
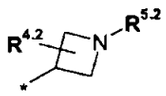
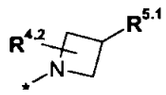
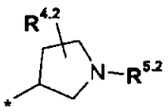
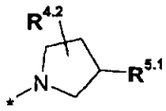
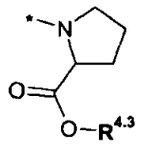
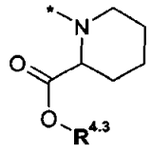
$R^{3.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{3.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus





und


darstellt,

R^4 eine Gruppe der allgemeinen Formeln III

worin

Y C und

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, oder

Y N und

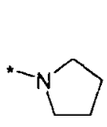
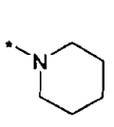
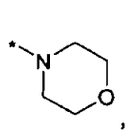
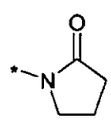
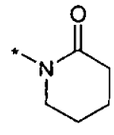
$R^{4.1}$ ein freies Elektronenpaar darstellt,

mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{4.2.1}$-O-C(O)-,

$R^{4.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

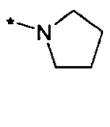
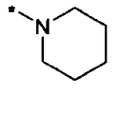
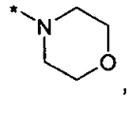
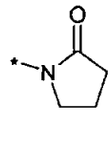
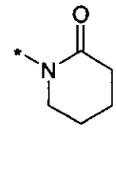
$R^{4.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

 ,  ,  ,  und  ,

darstellt, und

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

 ,  ,  ,  und  ,

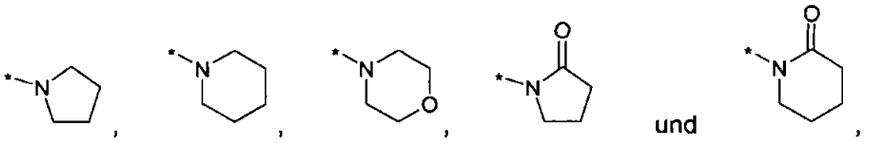
$R^{5.1}$ H, C_{1-3}-Alkyl-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen--, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus

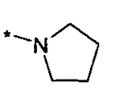
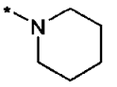


und

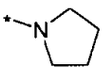
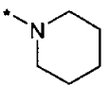
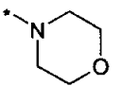
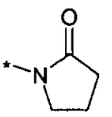
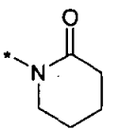
$R^{5.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen--, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

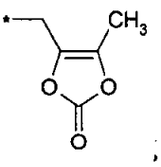
$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


, 
und

$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


, 
, 
, 
und 
, oder

$R^{5.2.1}$ eine Gruppe der Formel

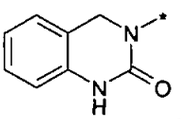
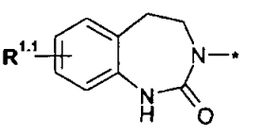
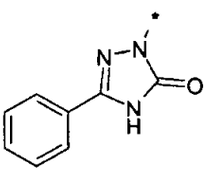

,

darstellt mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ oder $R^{5.2}$ einen anderen Rest als H oder C_{1-3}-Alkyl- 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 bevorzugte erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen

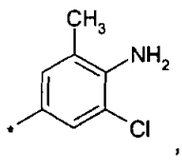
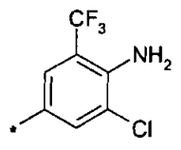
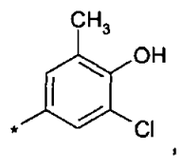
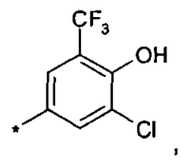
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


, 
und 
,

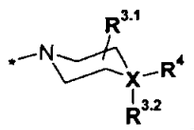
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formel II



worin

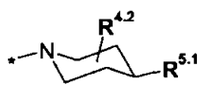
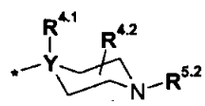
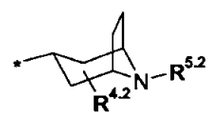
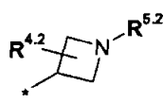
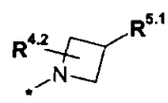
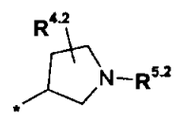
X N oder C,

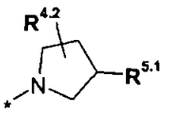
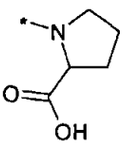
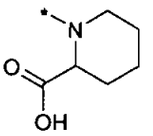
$R^{3.1}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ ein freies Elektronenpaar, wenn **X** = N ist, oder

$R^{3.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder HO-C(O)-, wenn **X** = C ist, darstellt,

R^4 eine Gruppe der allgemeinen Formeln III

worin

Y C und

$\mathbf{R^{4.1}}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, oder

Y N und

$\mathbf{R^{4.1}}$ ein freies Elektronenpaar darstellt,

mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

$\mathbf{R^{4.2}}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder HO-C(O)-,

$\mathbf{R^{5.1}}$ H, C_{1-3}-Alkyl-, HO-C(O)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)-,HO-C(O)-C(O)-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

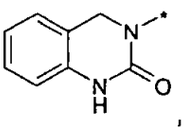
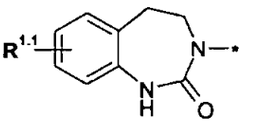
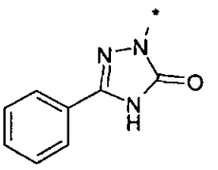
$\mathbf{R^{5.2}}$ H, C_{1-3}-Alkyl-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

darstellt mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $\mathbf{R^{3.1}}$, $\mathbf{R^{3.2}}$, $\mathbf{R^{4.2}}$, $\mathbf{R^{5.1}}$ oder $\mathbf{R^{5.2}}$ einen anderen Rest als H oder C_{1-3}-Alkyl- 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 zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

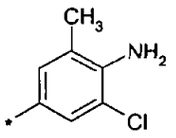
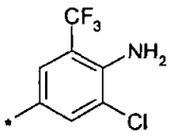
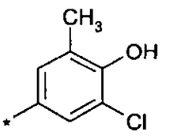
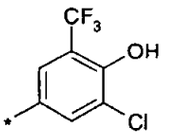
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

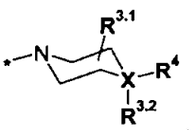
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,
und

,

R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formel II


,

worin

X N oder C,

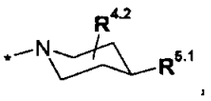
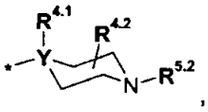
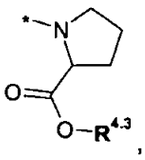
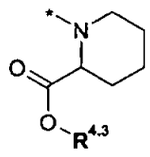
$R^{3.1}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder **$R^{3.1.1}$**-(O)C-,

$R^{3.1.1}$ HO, C_{1-6}-Alkyl-O-,

$R^{3.2}$ ein freies Elektronenpaar, wenn **X** = N ist, oder

$R^{3.2}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, wenn **X** = C ist, darstellt,

R^4 eine Gruppe der allgemeinen Formeln **III**




oder


worin

Y C und

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, oder

Y N und

$R^{4.1}$ ein freies Elektronenpaar darstellt,

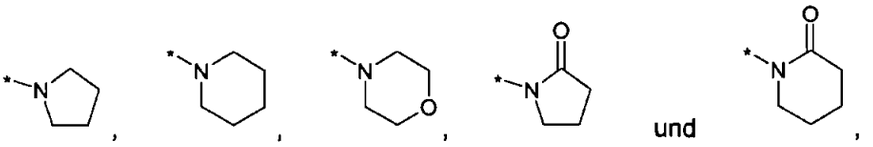
mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{4.2.1}$-(O)C-,

$R^{4.2.1}$ HO, C_{1-6}-Alkyl-O- darstellt, und

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

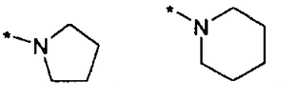
$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


und

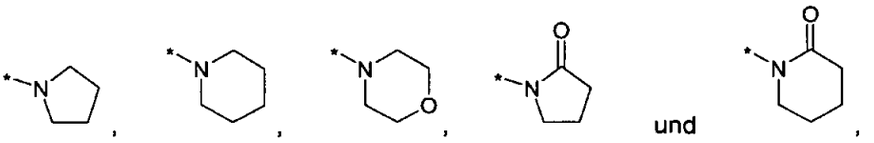
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen--, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus

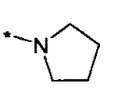
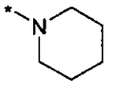

und

$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

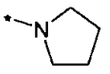
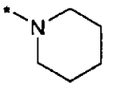
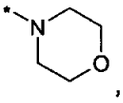
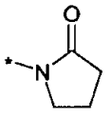
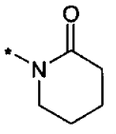
$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-,

C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,  und

$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus

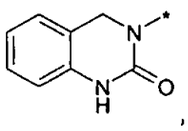
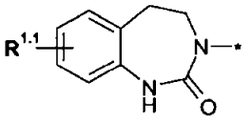
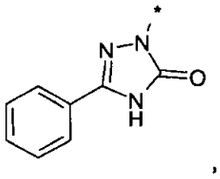

, 
, 
, 
und 
,

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 bevorzugte zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

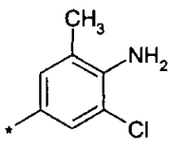
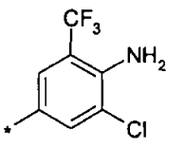
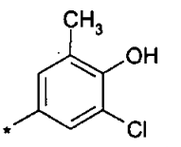
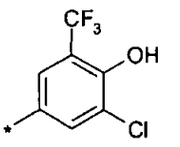
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


, 
und 
,

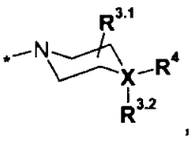
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formel **II**



worin

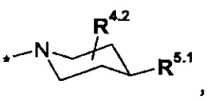
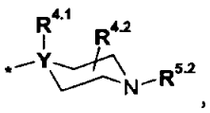
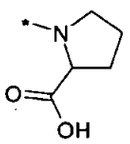
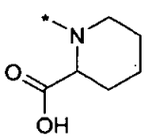
X N oder C,

$R^{3.1}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ ein freies Elektronenpaar, wenn **X** = N ist, oder

$R^{3.2}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, wenn **X** = C ist, darstellt,

R^4 eine Gruppe der allgemeinen Formeln **III**




oder


worin

Y C und

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, oder

Y N und

$R^{4.1}$ ein freies Elektronenpaar darstellt,

mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder HO-C(O)-,

$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

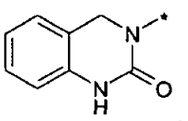
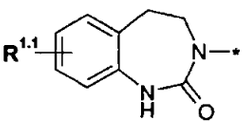
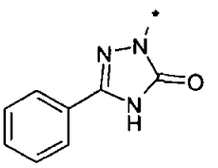
$R^{5.2}$ HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

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 dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen

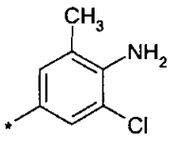
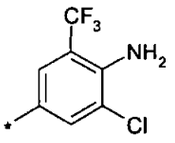
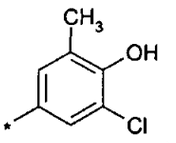
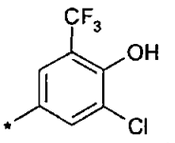
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

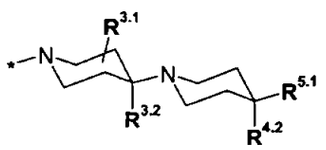
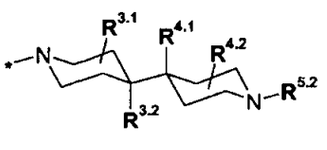
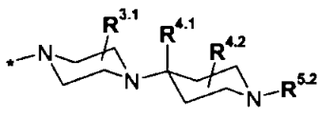
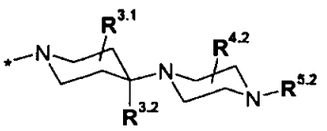
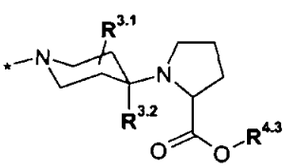
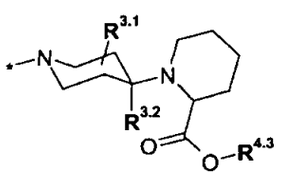
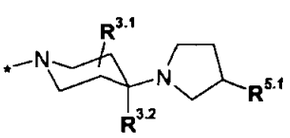
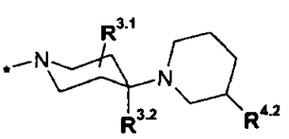
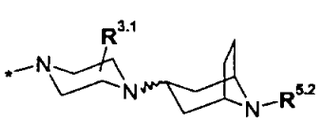
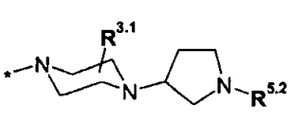
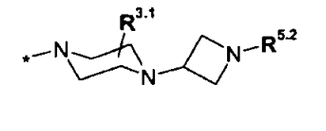
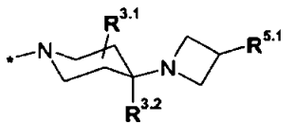
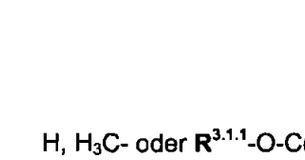
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**

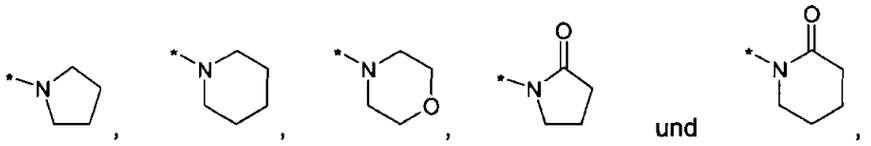














worin

$R^{3.1}$ H, H_3C- oder $R^{3.1.1}$-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.1.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

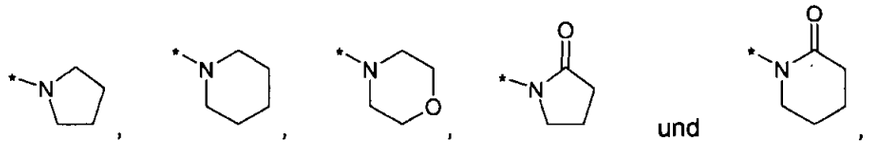
$R^{3.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


und

$R^{3.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{3.2.1}$-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{3.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

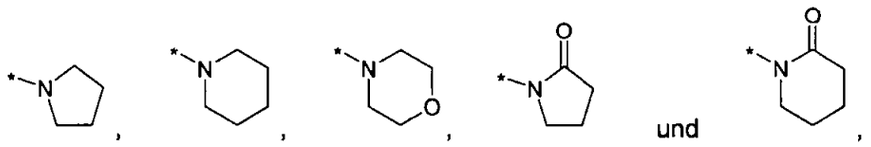

und

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{4.2.1}$-O-C(O)-,

$R^{4.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

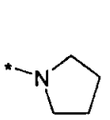
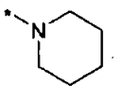
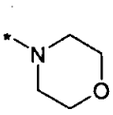
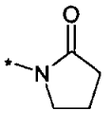
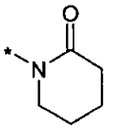
$R^{4.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


und

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)$-NH-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-,

$(C_{1-3}$-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $\mathbf{R^{4.3.1}}$-C_{2-4}-alkylen-,

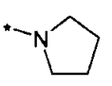
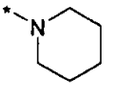
$\mathbf{R^{4.3.1}}$ eine Gruppe ausgewählt aus





und


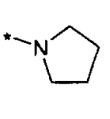
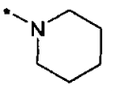
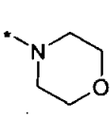
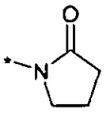
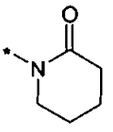
$\mathbf{R^{5.1}}$ H, H_3C-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C(O)-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C(O)-O-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

$\mathbf{R^{5.1.1}}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl$)_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl$)_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $\mathbf{R^{5.1.1.1}}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $\mathbf{R^{5.1.1.2}}$-C_{2-4}-alkylen-,

$\mathbf{R^{5.1.1.1}}$ eine Gruppe ausgewählt aus

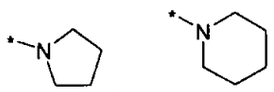
$\mathbf{R^{5.1.1.2}}$ eine Gruppe ausgewählt aus





und


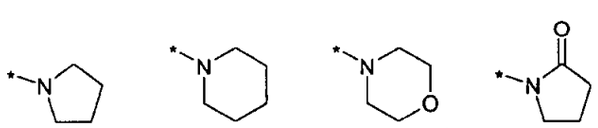
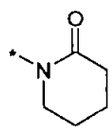
$\mathbf{R^{5.2}}$ H, H_3C-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C(O)- oder $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

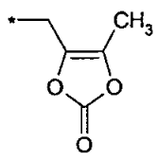
$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


und

$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


und

, oder

$R^{5.2.1}$ eine Gruppe der Formel

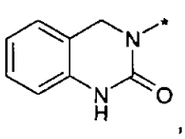
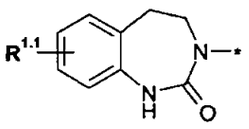
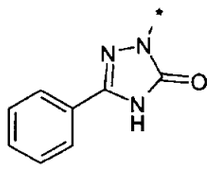


bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ oder $R^{5.2}$ einen anderen Rest als H oder C_{1-3}-Alkyl- bedeuten,

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 bevorzugte dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

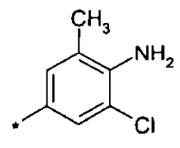
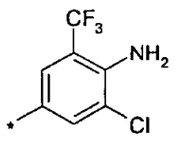
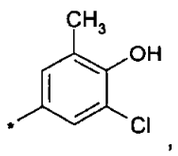
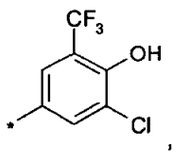
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



und


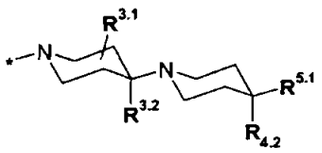
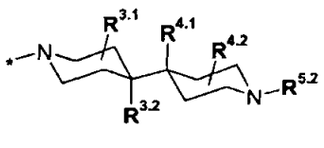
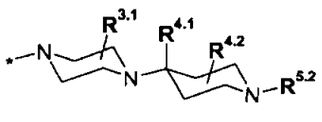
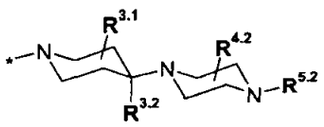
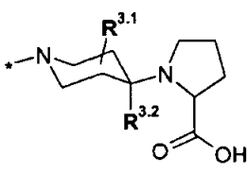
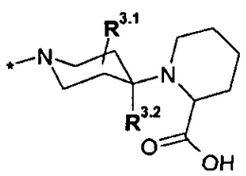
worin

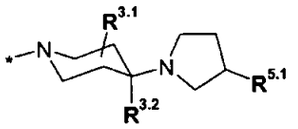
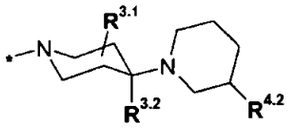
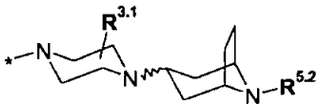
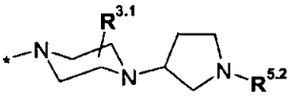
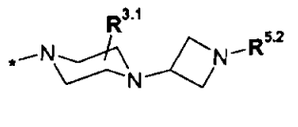
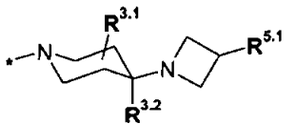
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**

worin

$R^{3.1}$ H, H_3C- oder HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder HO-C(O)-,

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder HO-C(O)-,

$R^{5.1}$ H, H_3C-, HO-C(O)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)-, HO-C(O)-C(O)-O- HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

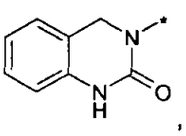
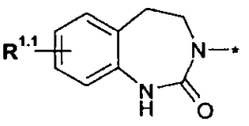
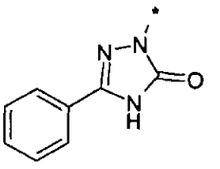
$R^{5.2}$ H, H_3C-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste **$R^{3.1}$**, **$R^{3.2}$**, **$R^{4.2}$**, **$R^{5.1}$** oder **$R^{5.2}$** einen anderen Rest als H, H_3C- oder C_{1-3}-Alkyl- bedeutet,

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

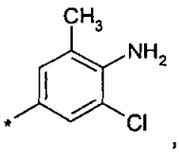
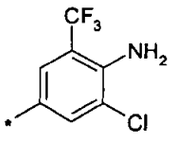
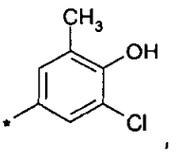
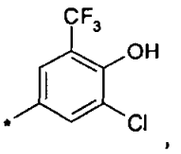
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

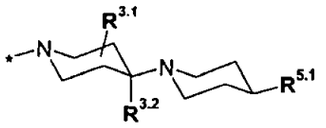
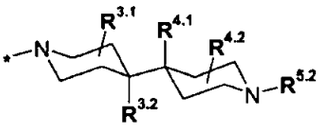
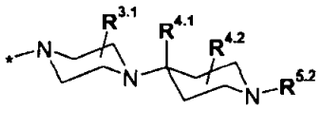
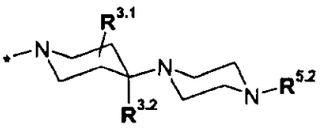
worin

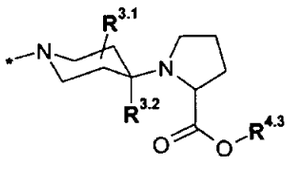
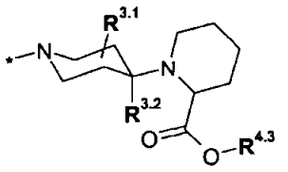
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,
und

,

R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**

worin

$R^{3.1}$ H,

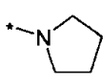
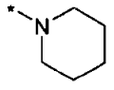
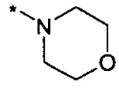
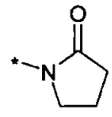
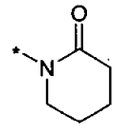
$R^{3.2}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.2}$ H,

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

 ,  ,  ,  und 

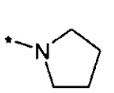
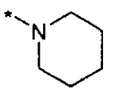
darstellt,

$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

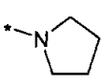
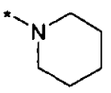
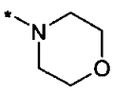
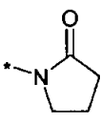
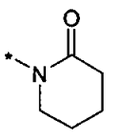
$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-,

$(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2N\text{-}C_{2-4}\text{-alkylen-}$, $H_2N\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}$, $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}NH\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}$, $(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2N\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}$, $C_{1-6}\text{-Alkyl-}C(O)\text{-}O\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}$, $C_{1-6}\text{-Alkyl-}O\text{-}C(O)\text{-}O\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}$, $\mathbf{R^{5.1.1.1}}\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}$ oder $\mathbf{R^{5.1.1.2}}\text{-}C_{2-4}\text{-alkylen-}$,

$\mathbf{R^{5.1.1.1}}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

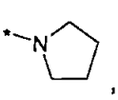
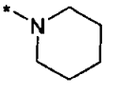
$\mathbf{R^{5.1.1.2}}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,

und

,

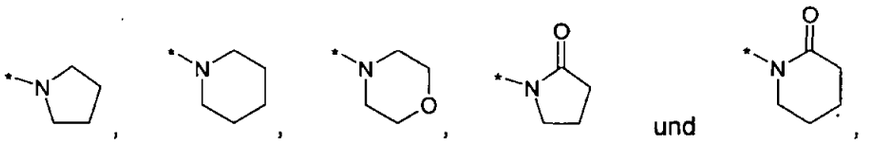
$\mathbf{R^{5.2}}$ $\mathbf{R^{5.2.1}}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}NH\text{-}$, $\mathbf{R^{5.2.1}}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}O\text{-}$, $\mathbf{R^{5.2.1}}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}$, $\mathbf{R^{5.2.1}}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}C(O)\text{-}$ oder $\mathbf{R^{5.2.1}}\text{-}O\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}\text{-alkylen-}C(O)\text{-}$,

$\mathbf{R^{5.2.1}}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, $HO\text{-}C_{2-4}$-alkylen-, $C_{1-6}\text{-Alkyl-}O\text{-}C_{2-4}$-alkylen-, $H_2N\text{-}C_{2-4}$-alkylen-, $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}NH\text{-}C_{2-4}$-alkylen-, $(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2N\text{-}C_{2-4}$-alkylen-, $H_2N\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}$-alkylen-, $(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}NH\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}$-alkylen-, $(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2N\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}$-alkylen-, $C_{1-6}\text{-Alkyl-}C(O)\text{-}O\text{-}C_{1-3}$-alkylen-, $C_{1-6}\text{-Alkyl-}O\text{-}C(O)\text{-}O\text{-}C_{1-3}$-alkylen-, $\mathbf{R^{5.2.1.1}}\text{-}C(O)\text{-}C_{1-3}$-alkylen- oder $\mathbf{R^{5.2.1.2}}\text{-}C_{2-4}$-alkylen-,

$\mathbf{R^{5.2.1.1}}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

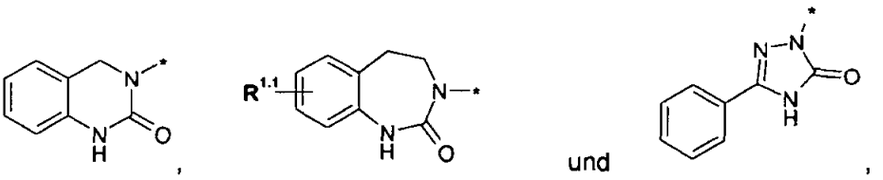
$\mathbf{R^{5.2.1.2}}$ eine Gruppe ausgewählt aus



bedeutet, 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 bevorzugte vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen

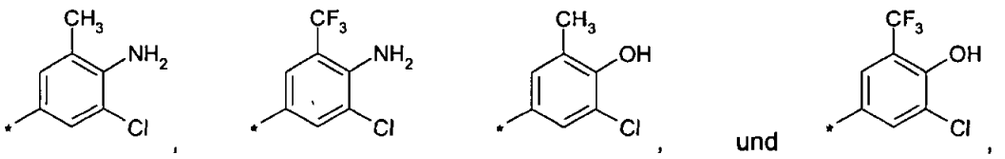
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



worin

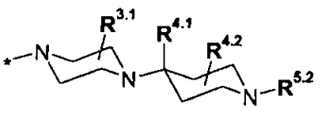
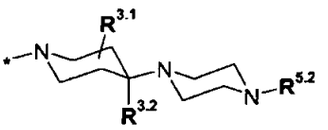
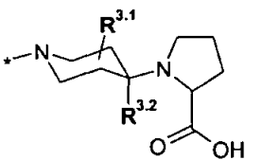
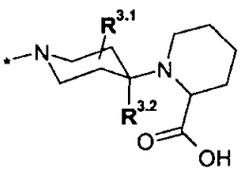
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**



worin

$R^{3.1}$ H,

$R^{3.2}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.2}$ H,

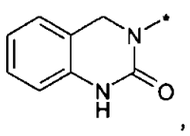
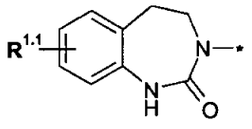
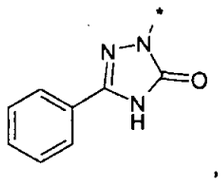
$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2}$ HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

bedeutet, 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 fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

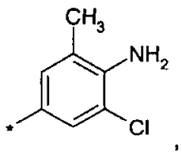
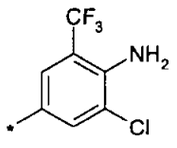
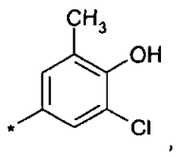
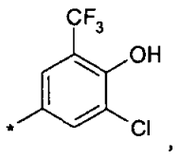
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



und


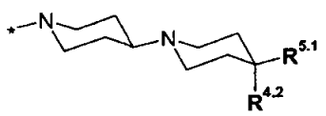
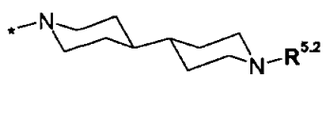
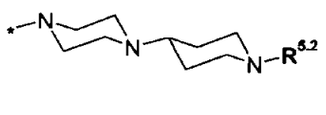
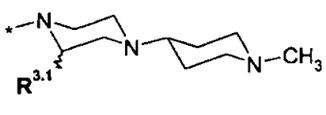
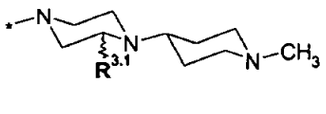
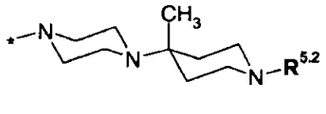
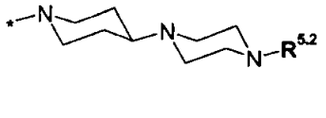
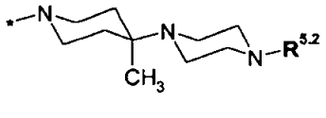
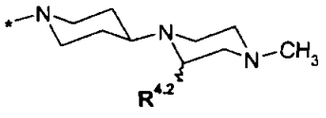
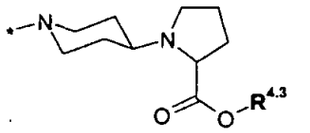
worin

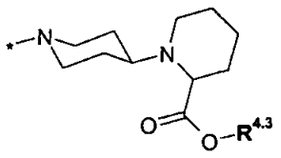
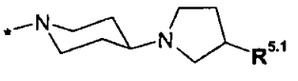
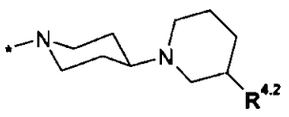
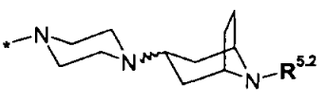
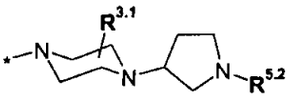
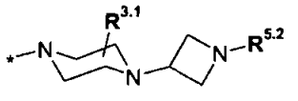
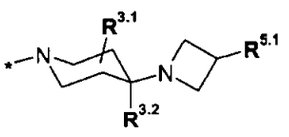
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**

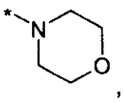








worin

$R^{3.1}$ H oder $R^{3.1.1}$-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.1.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

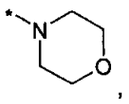
$R^{3.1.1.1}$ eine Gruppe


,

$R^{3.2}$ H, H_3C- oder $R^{3.2.1}$-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

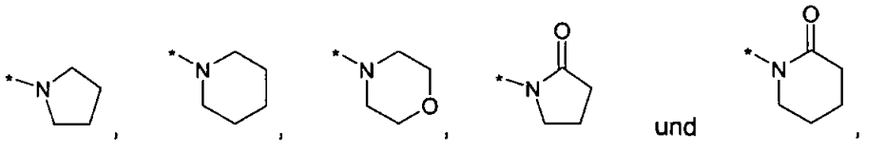
$R^{3.2.1.1}$ eine Gruppe



$R^{4.2}$ H oder H_3C-,

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-$C(O)$-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



und

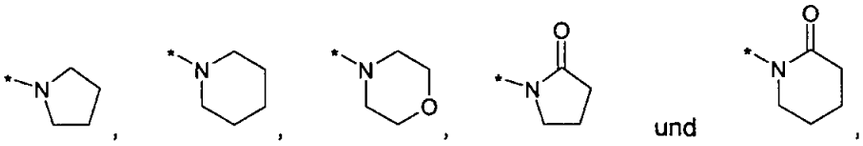
$R^{5.1}$ H, H_3C-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O- $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-$C(O)$-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-$C(O)$-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)_2N$-$C(O)$-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



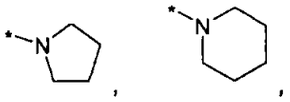
$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


und

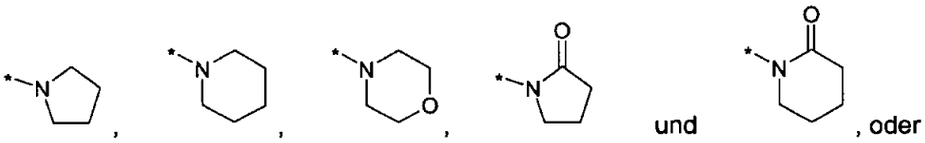
$R^{5.2}$ H, H_3C-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

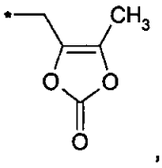
$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


und , oder

$R^{5.2.1}$ eine Gruppe der Formel

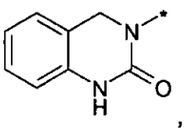
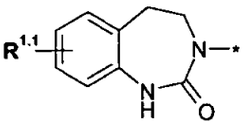
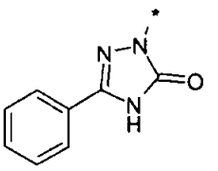


bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ oder $R^{5.2}$ einen anderen Rest als H, H_3C- oder C_{1-3}-Alkyl- bedeutet,

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 bevorzugte fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

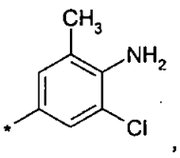
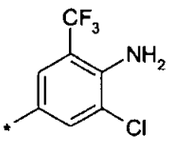
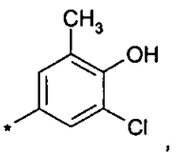
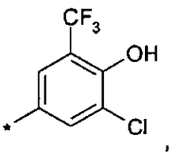
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

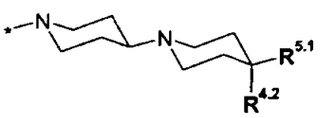
worin

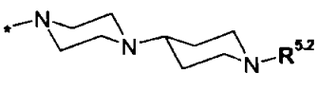
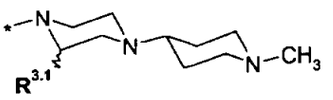
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

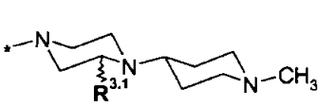
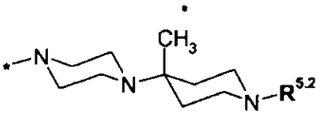
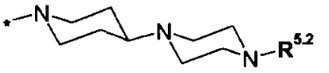
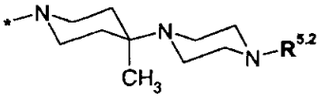
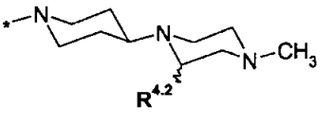
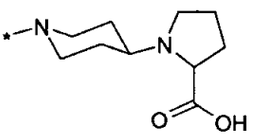
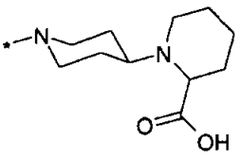
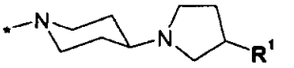
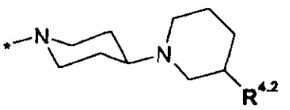
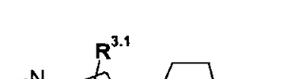
R^2 eine Gruppe ausgewählt aus

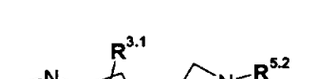

,

,

,
und

,

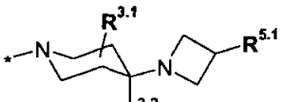
R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**







worin

$R^{3.1}$ H oder HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ H, H_3C- oder HO-C(O)-,

$R^{4.2}$ H oder H_3C-,

$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)-, HO-C(O)-C(O)-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

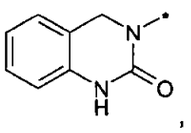
$R^{5.2}$ HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

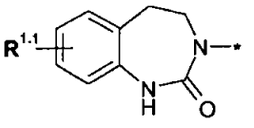
bedeuten, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ oder $R^{5.2}$ einen anderen Rest als H, H_3C- oder C_{1-3}-Alkyl- bedeutet,

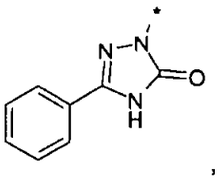
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



,


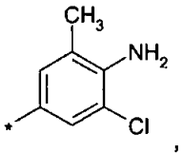
und


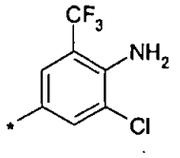
,

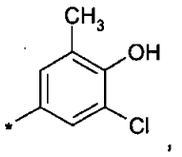
worin

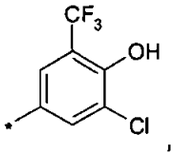
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



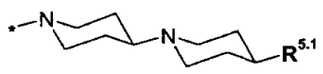
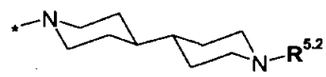
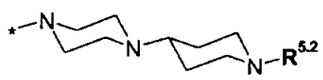
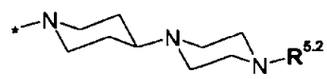
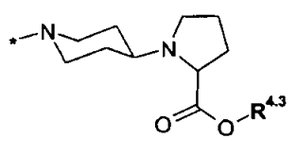
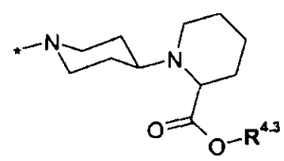
,




,
und


,

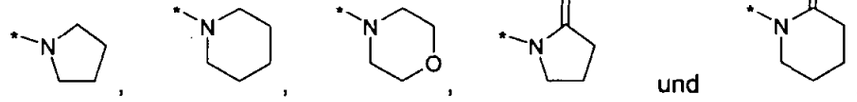
R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**

worin

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

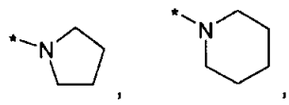


und

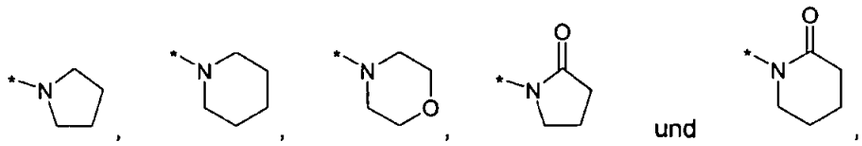
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)$-NH-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)$-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus



und

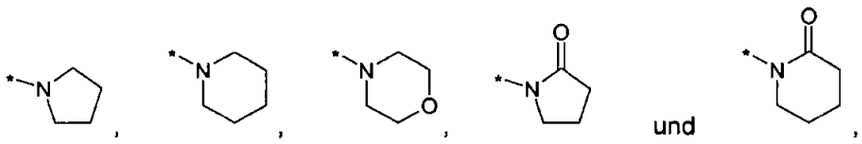
$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus

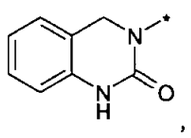
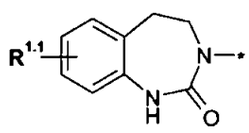
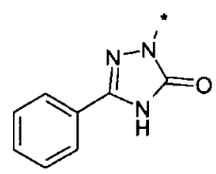


und

bedeutet, 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 bevorzugte sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

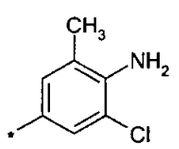
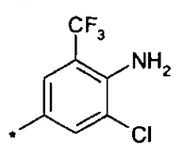
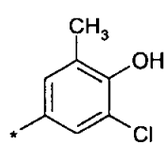
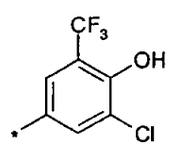
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

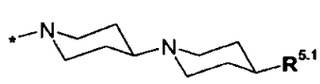
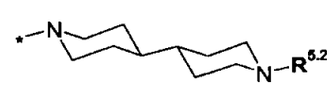
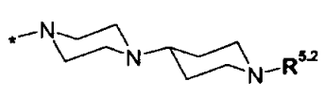
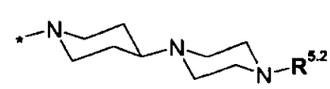
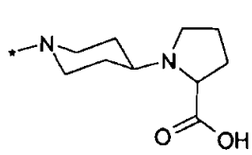
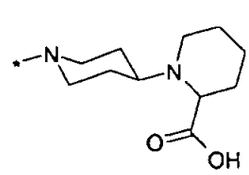
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,
und

,

R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln IV

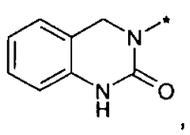
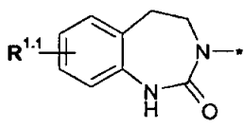
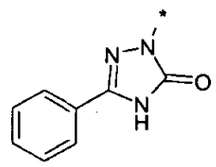
$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2}$ HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, HO-C(O)-C(O)- oder HO-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

bedeutet, 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 siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

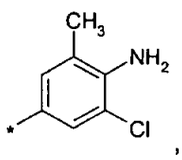
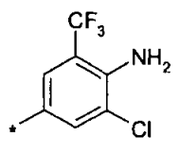
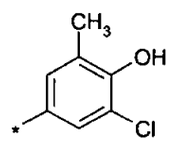
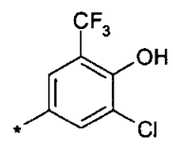
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

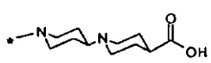
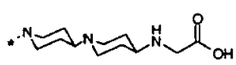
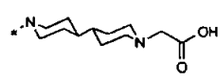
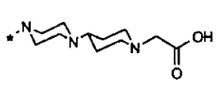
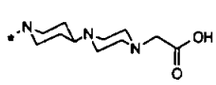
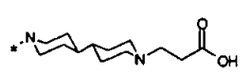
worin

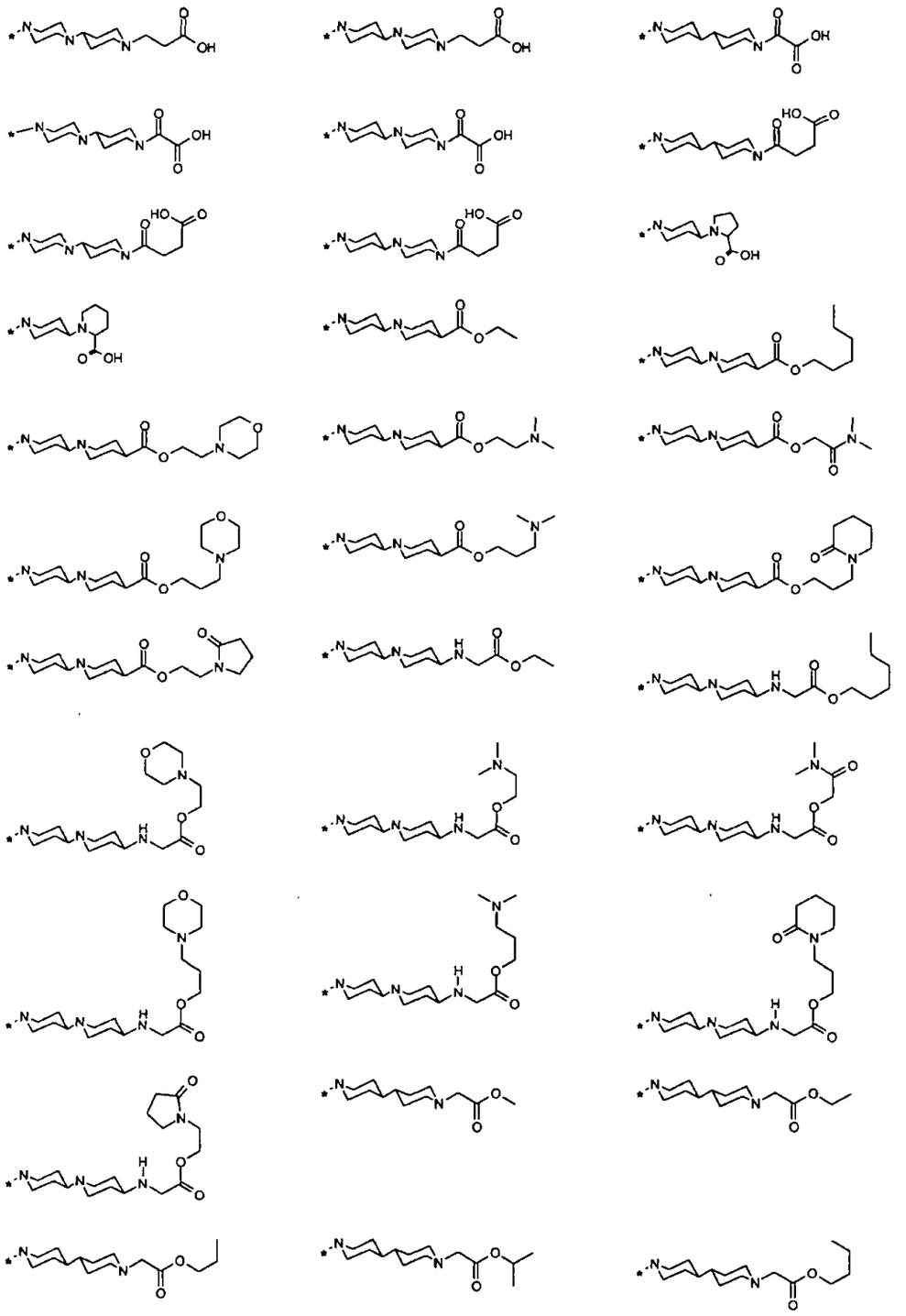
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

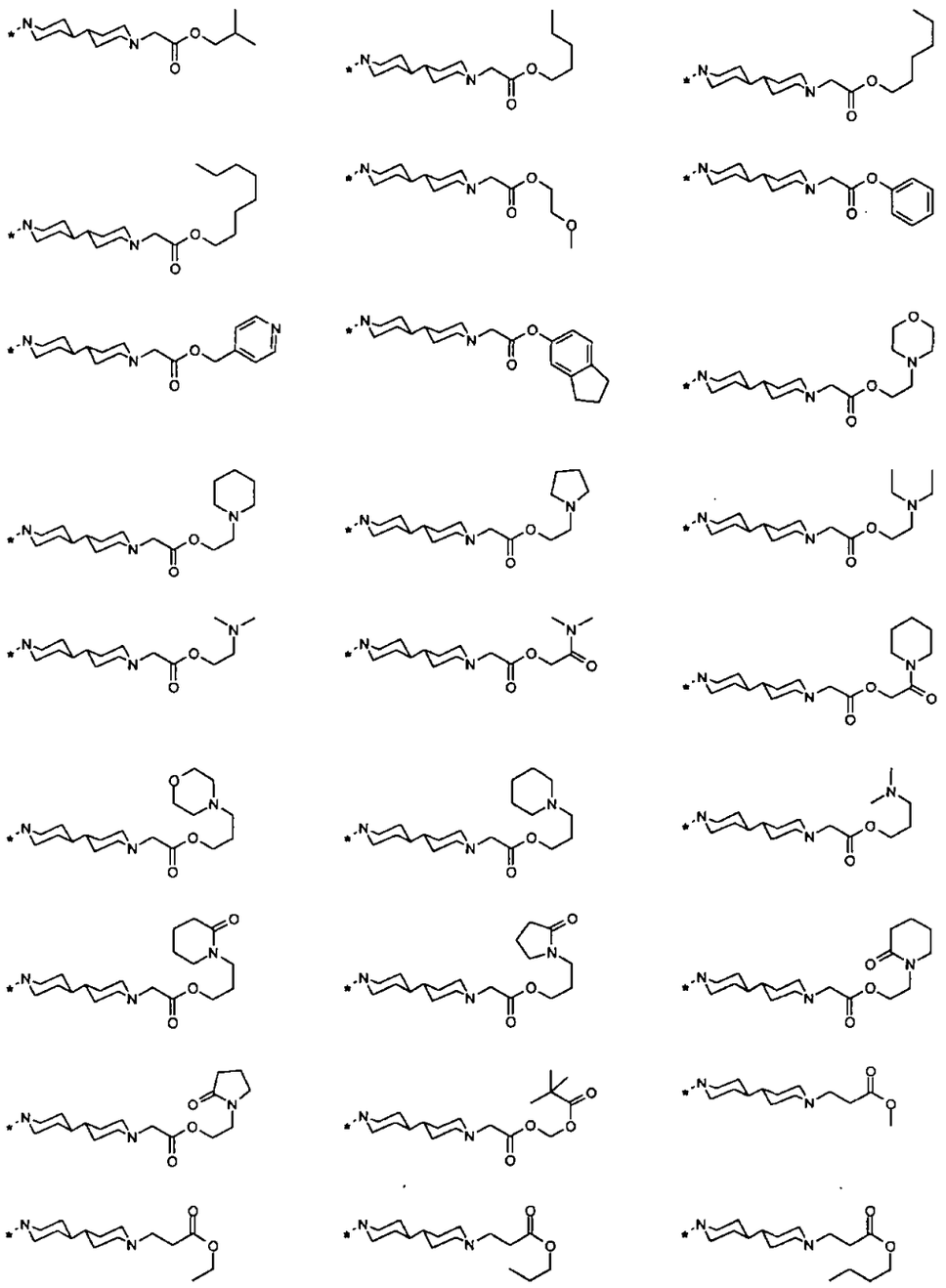
R^2 eine Gruppe ausgewählt aus

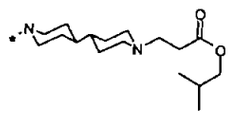
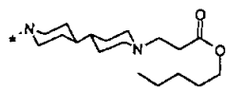
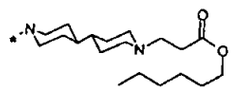
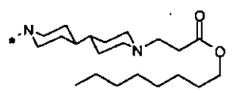
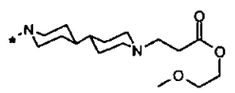
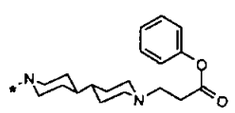
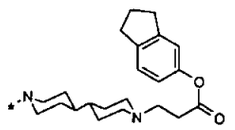
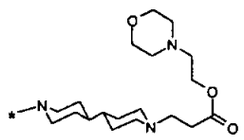
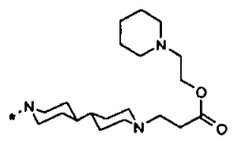
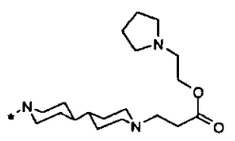
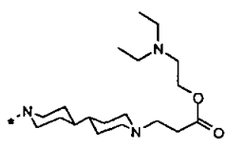
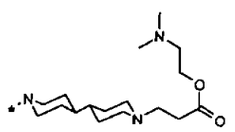
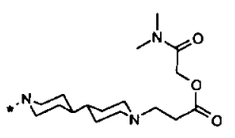
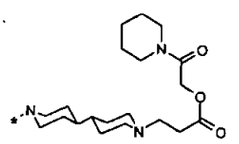
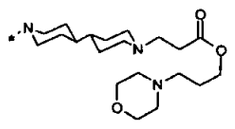
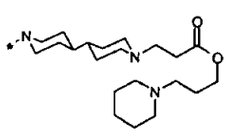
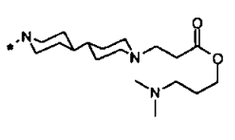
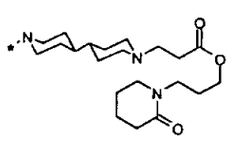
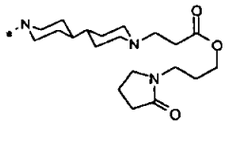
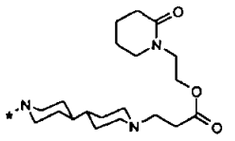
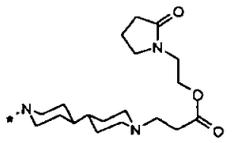
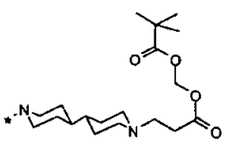
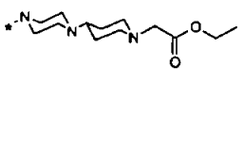
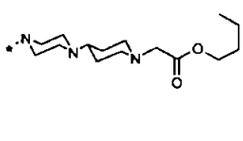
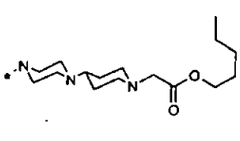
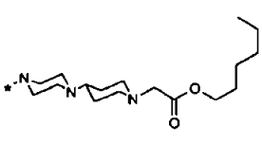
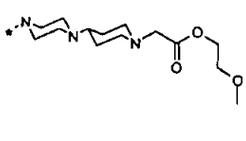

,

,

,
und

,

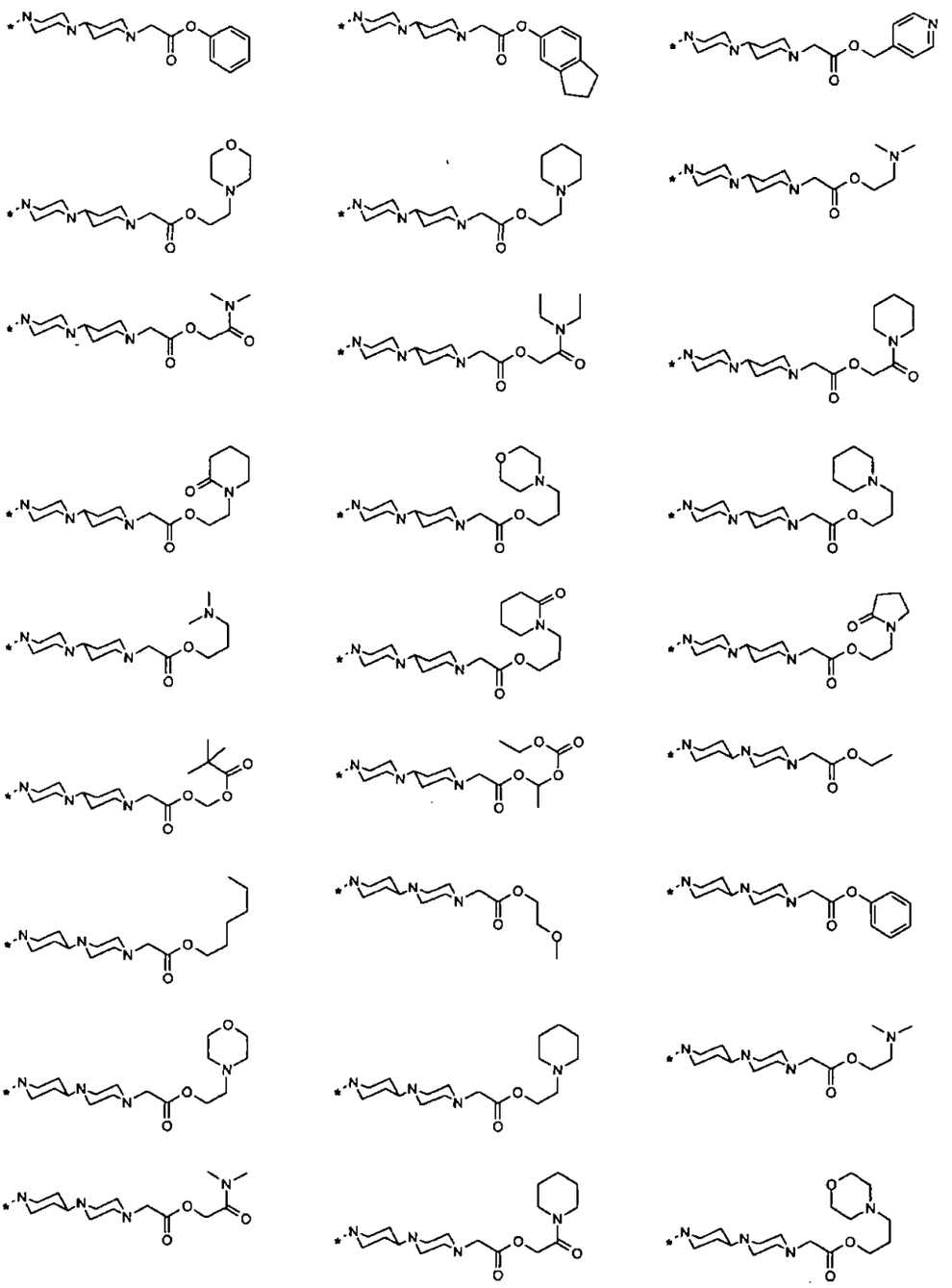
R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der Formeln IV

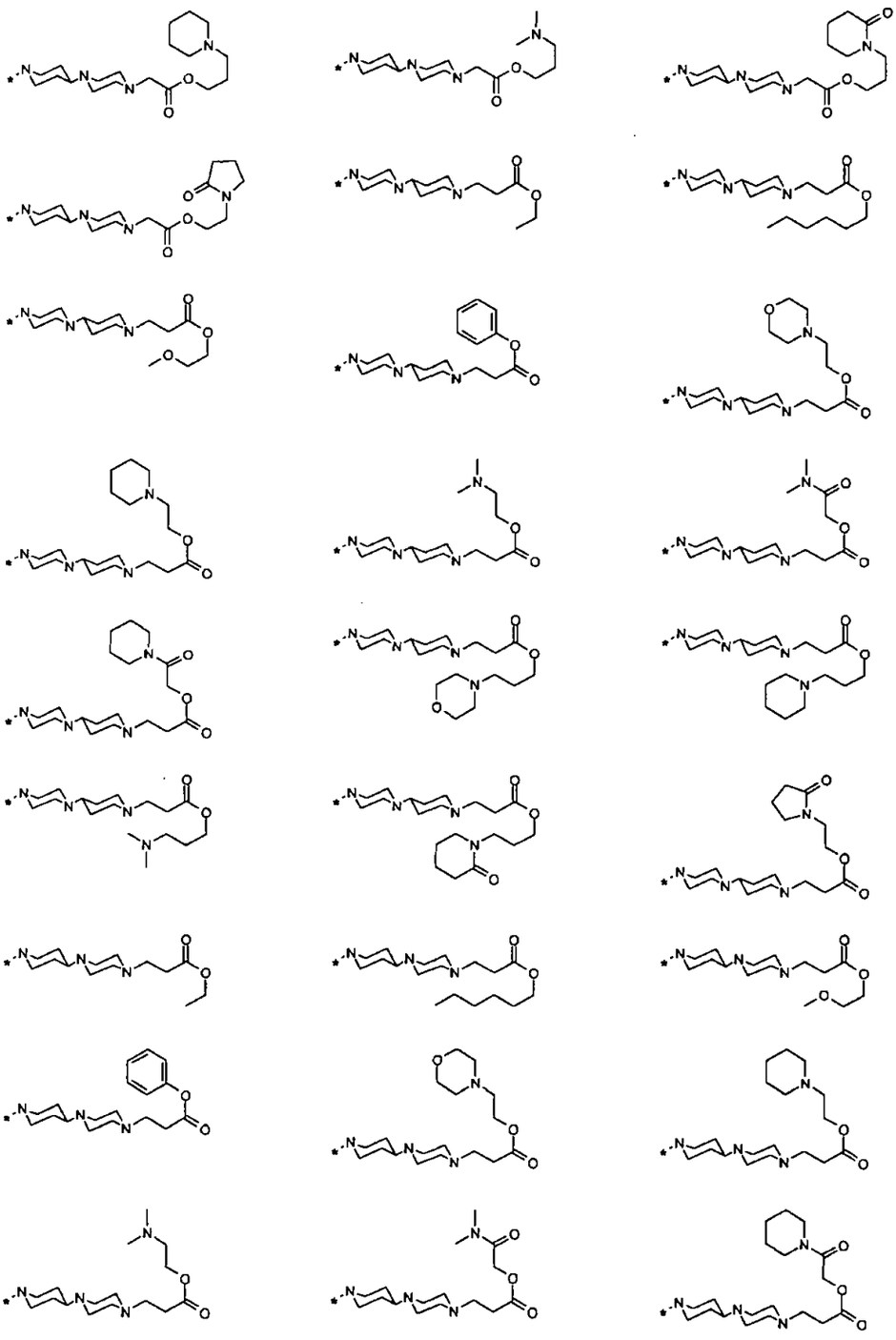







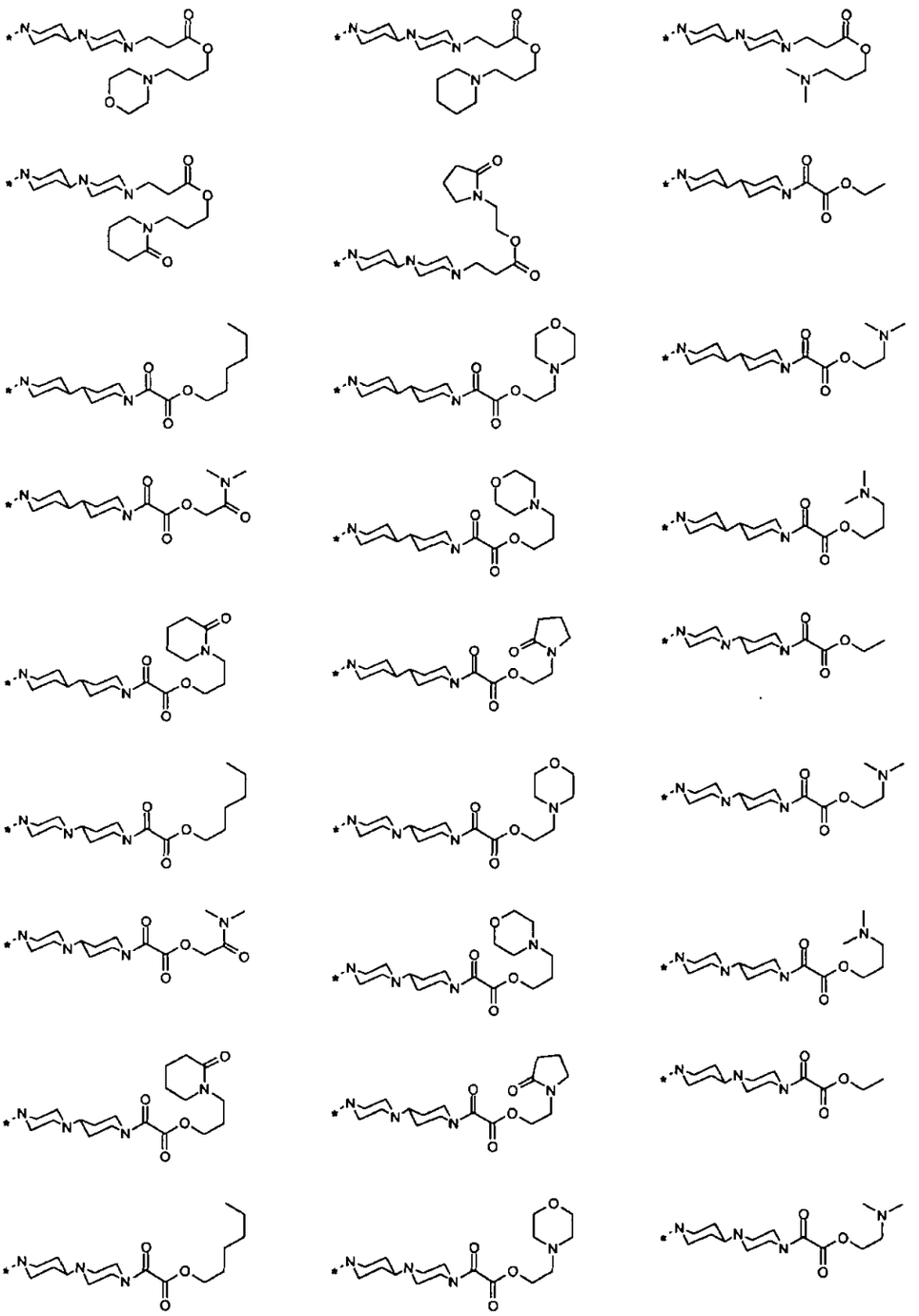


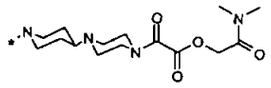
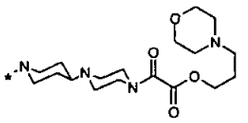
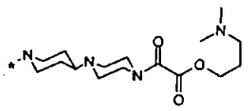
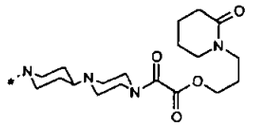
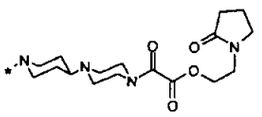
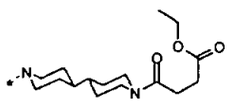
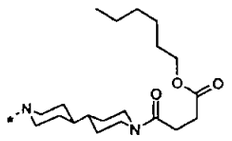
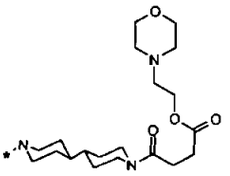
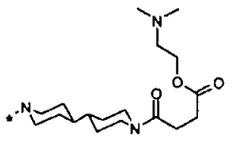
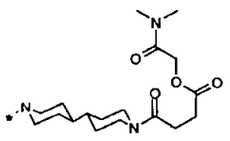
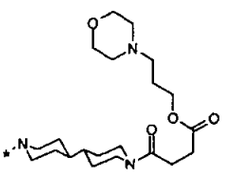
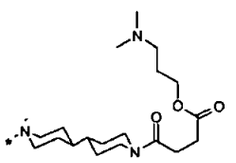
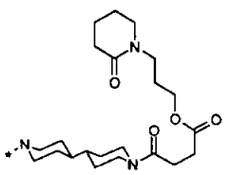
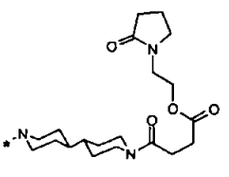
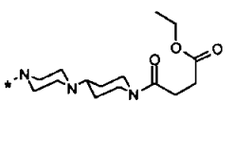
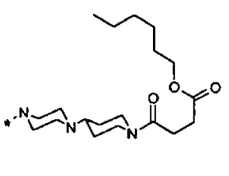
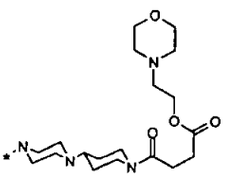
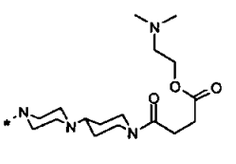
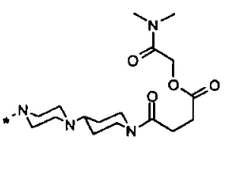
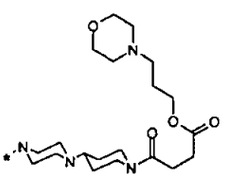
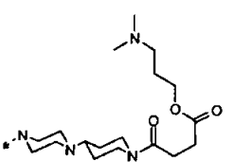


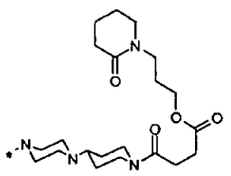
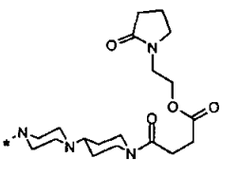
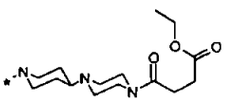
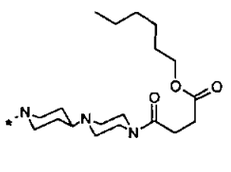
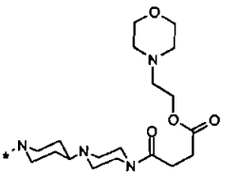
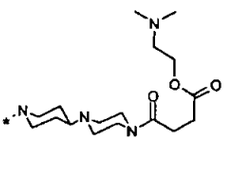
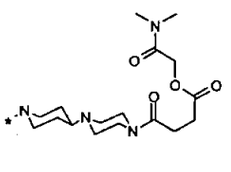
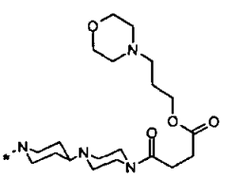
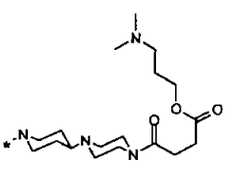
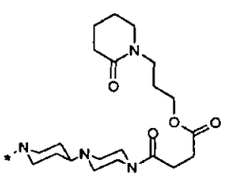
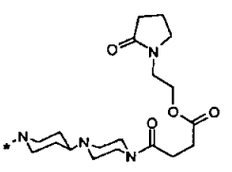
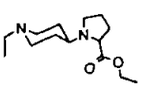
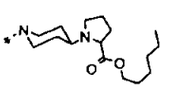
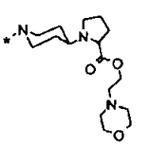
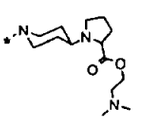
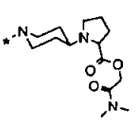
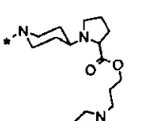
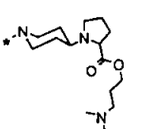
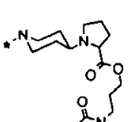
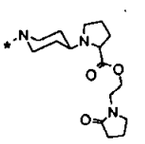
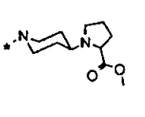
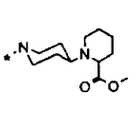
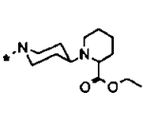
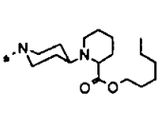




























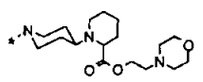
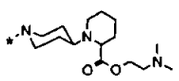
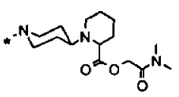
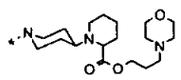
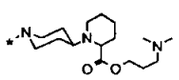
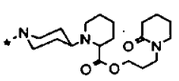
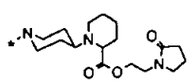
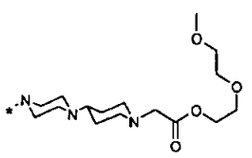
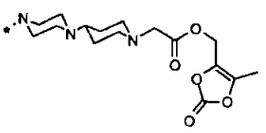
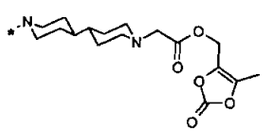
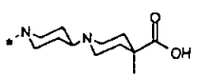
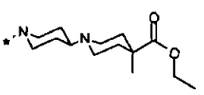
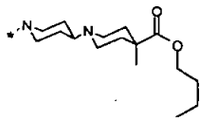
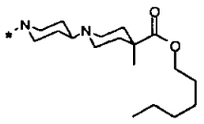
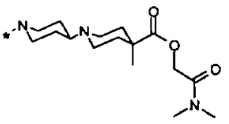
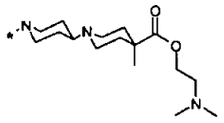
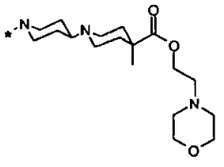
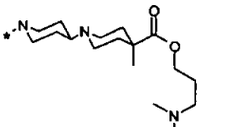
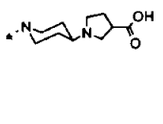


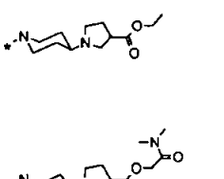
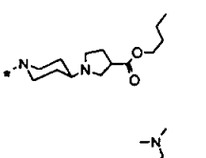
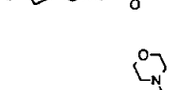


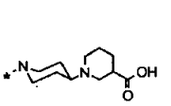
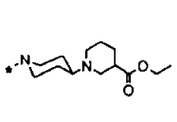
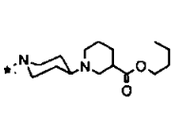
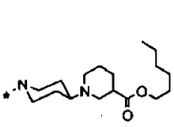


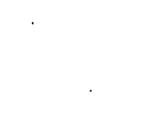






















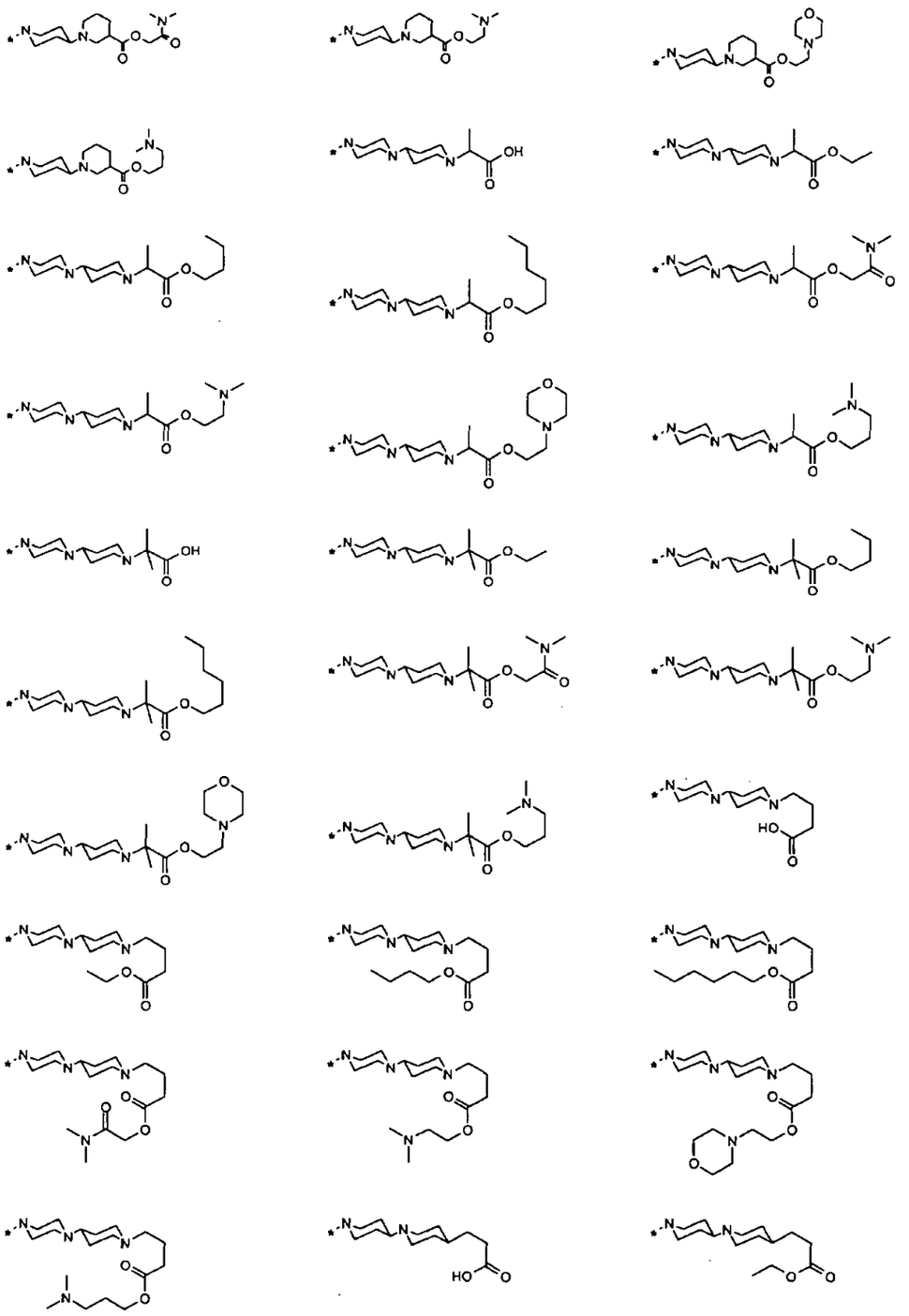

























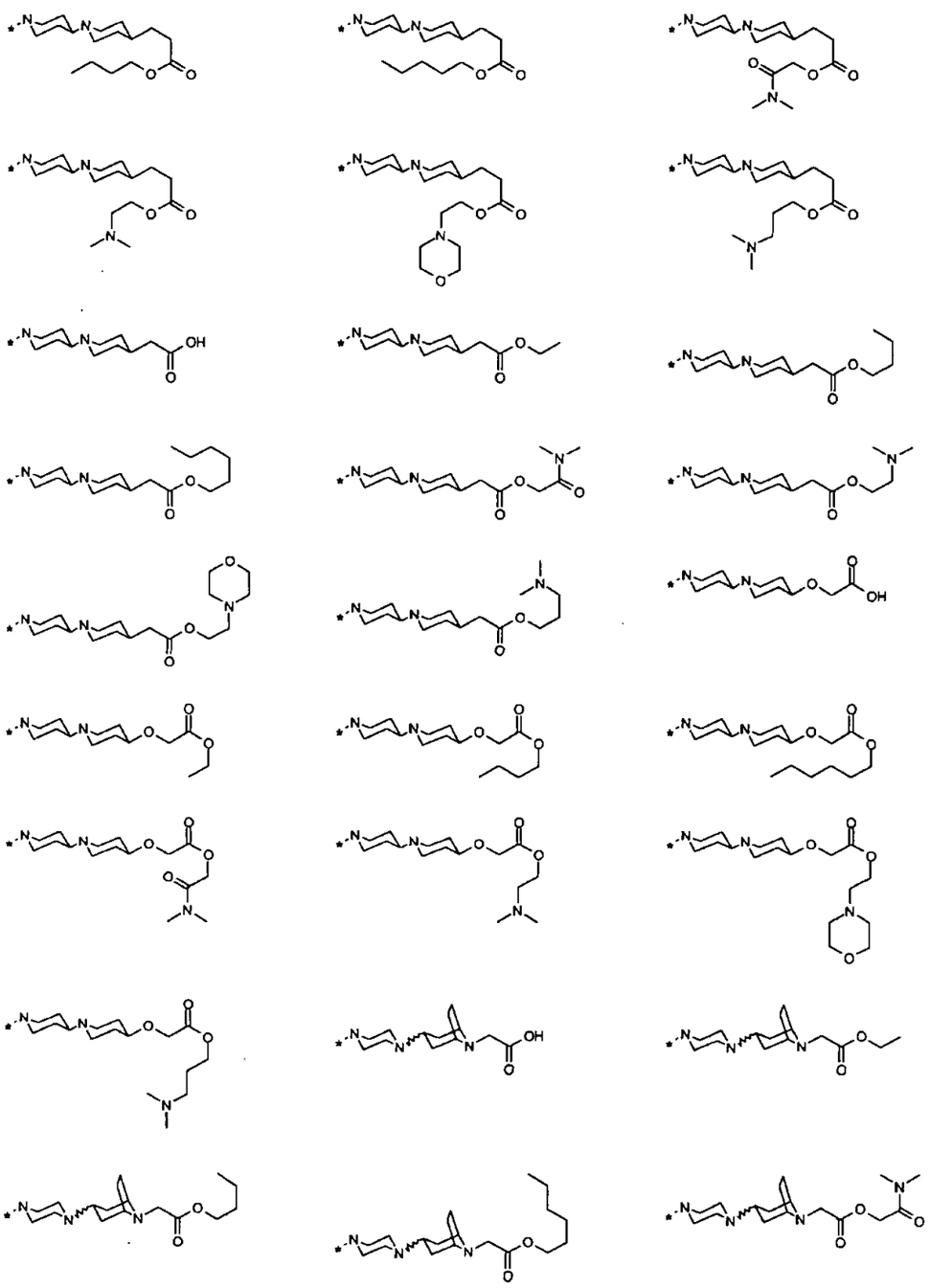




















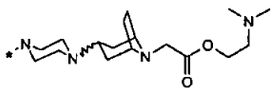
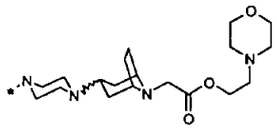
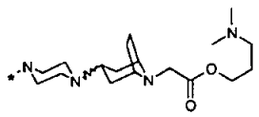
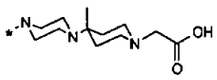
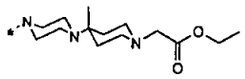
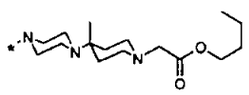
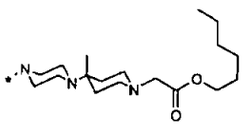
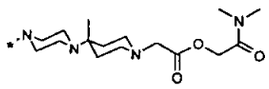
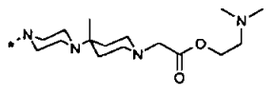
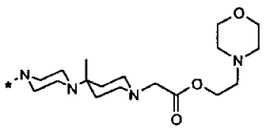
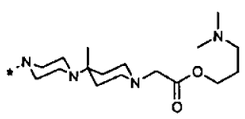
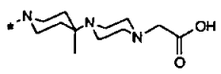
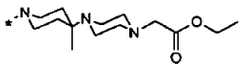
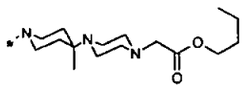
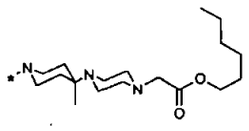
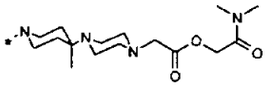
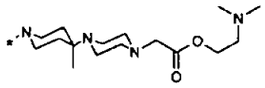
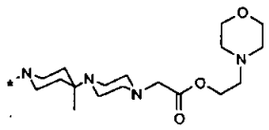
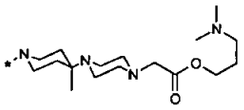
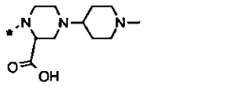
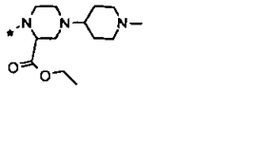
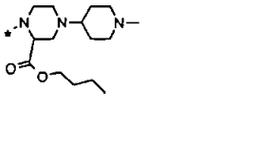
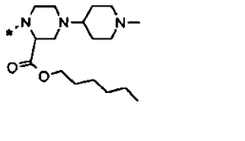
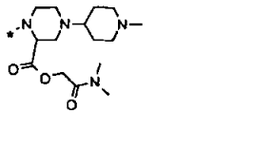
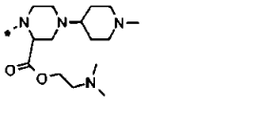
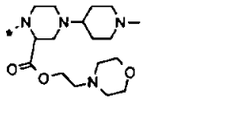
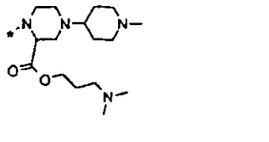
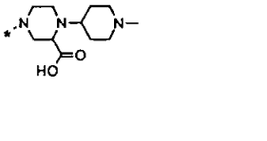
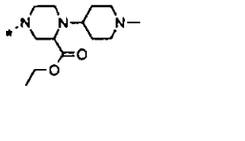
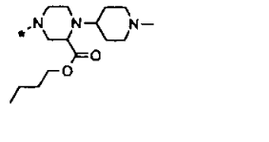




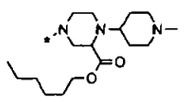
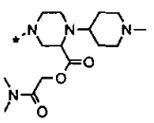
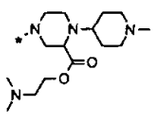
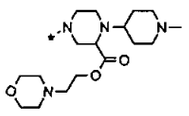
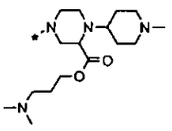
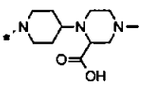
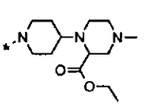
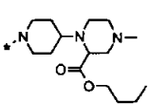
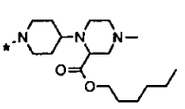
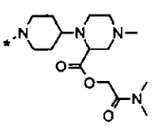
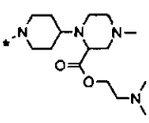
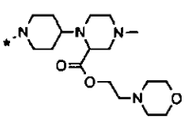
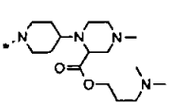
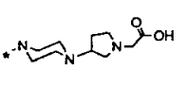
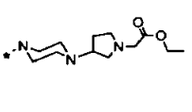
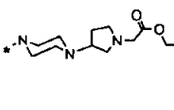





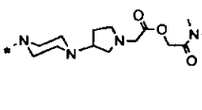
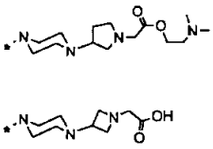
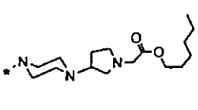
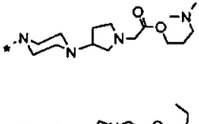
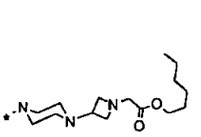
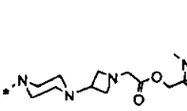
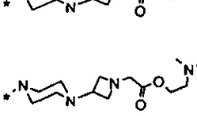
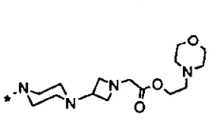
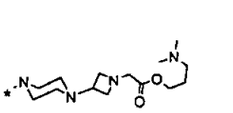
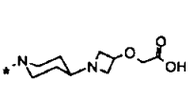
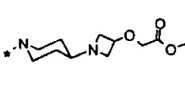
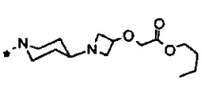
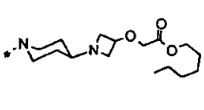


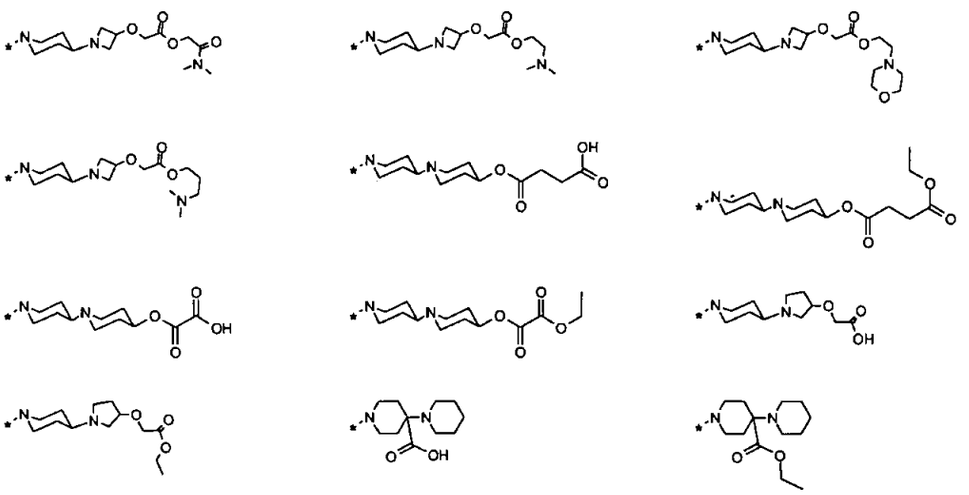




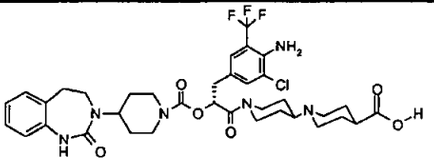
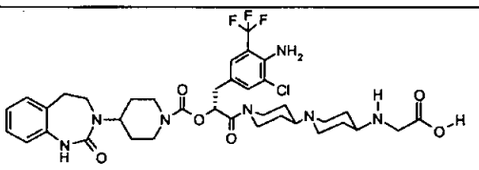
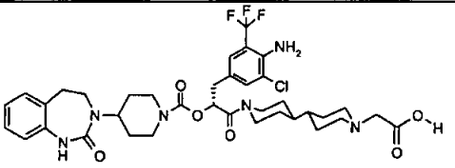

















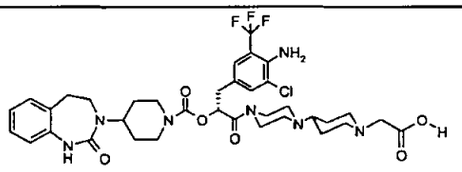
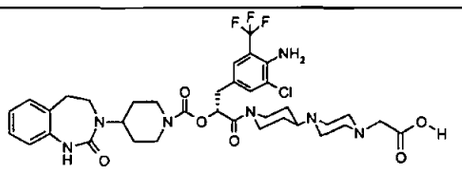
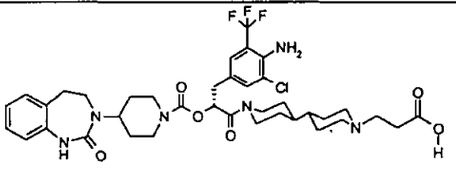
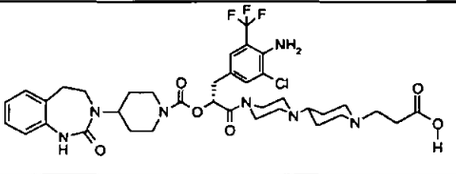
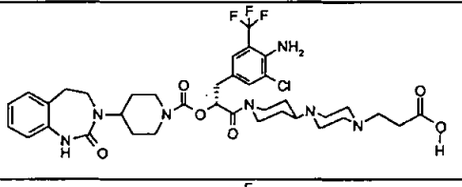
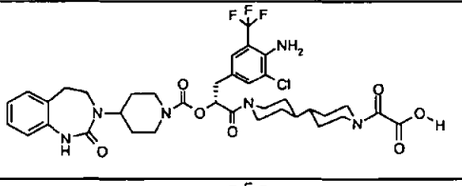
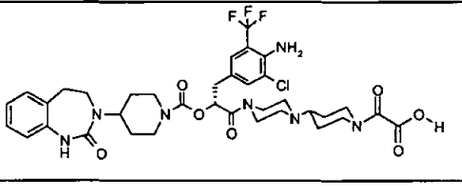














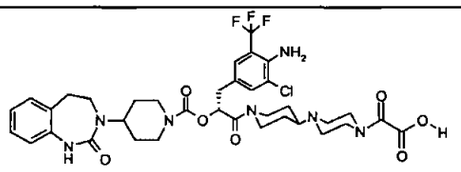
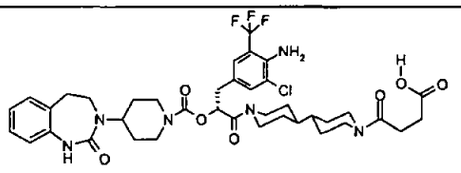
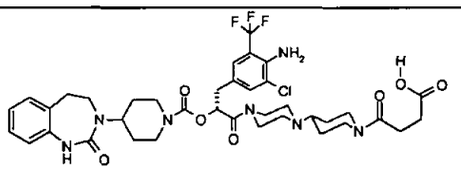
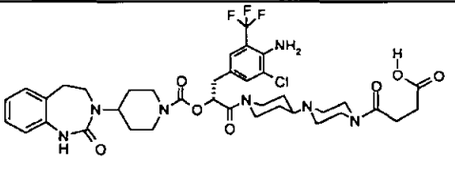
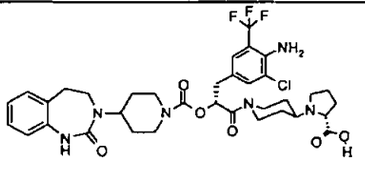
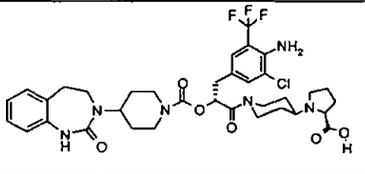
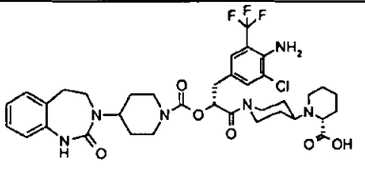


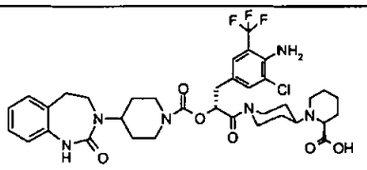
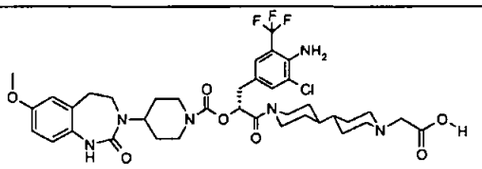
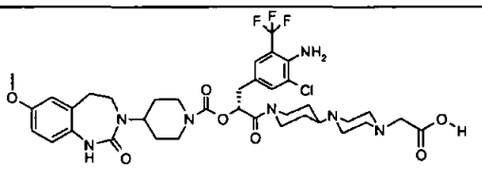
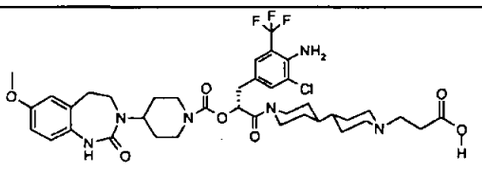
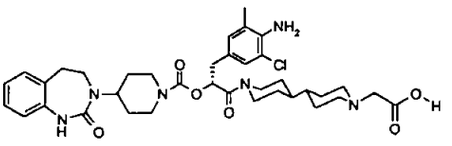
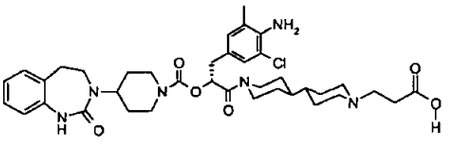
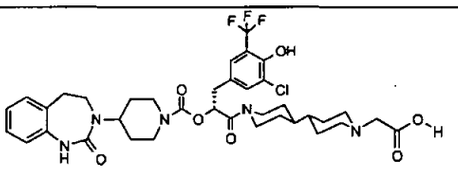
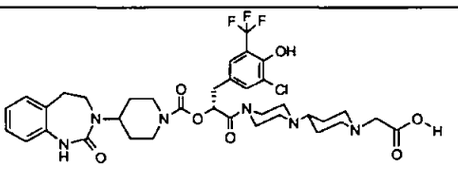
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

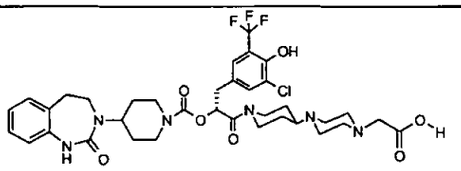
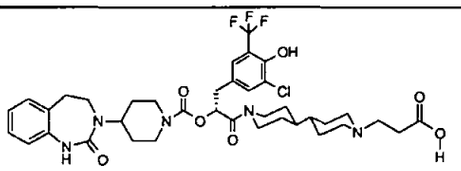
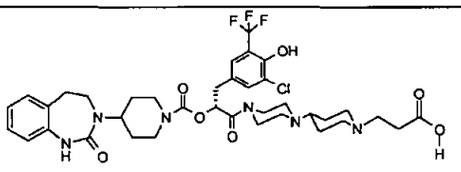
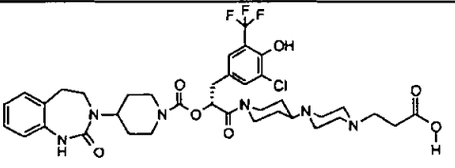
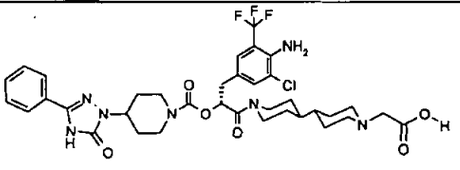
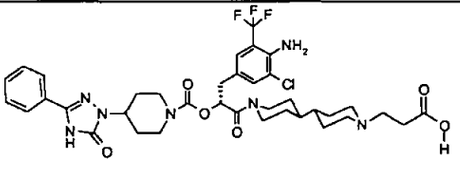
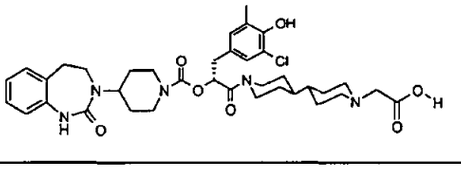
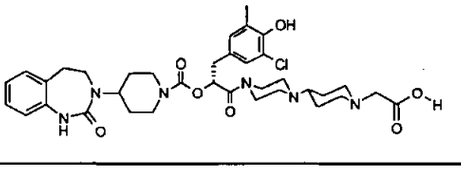
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I seien beispielsweise weiterhin folgende Verbindungen genannt:

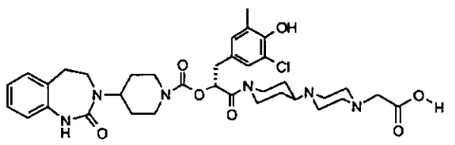
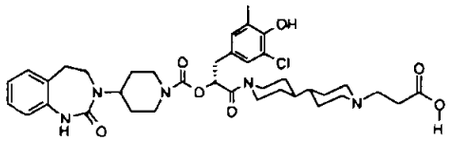
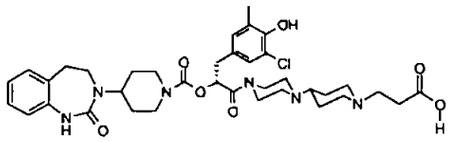
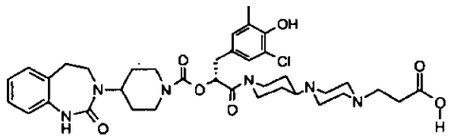
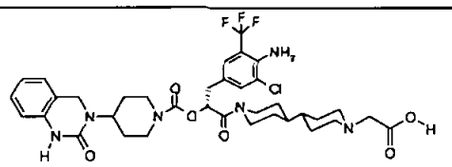
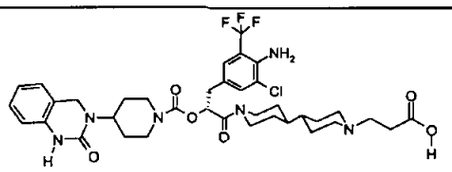
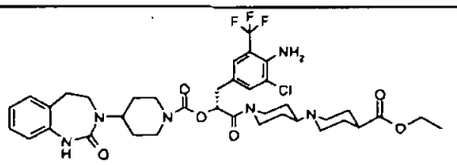
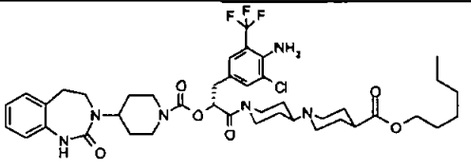
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	

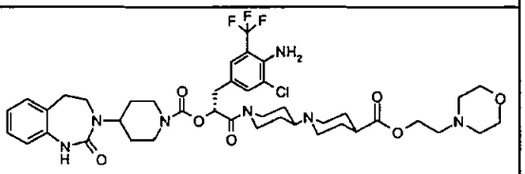
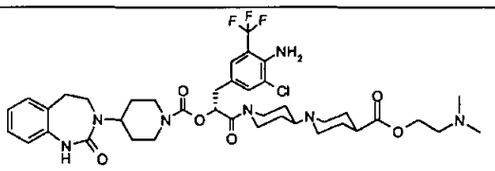
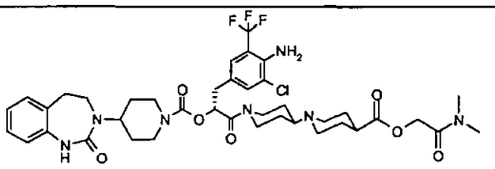
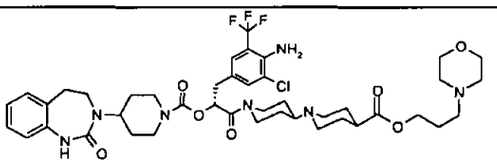
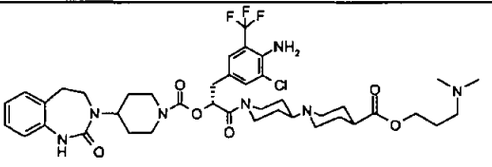
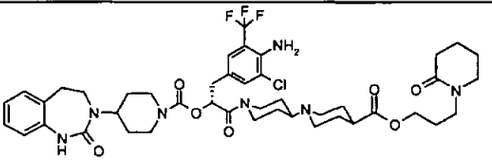
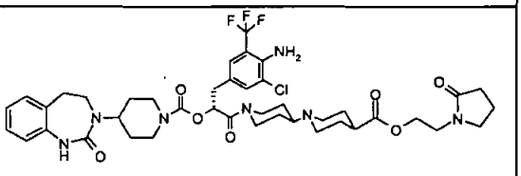
Nr.	Struktur
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

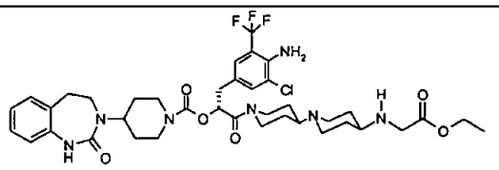
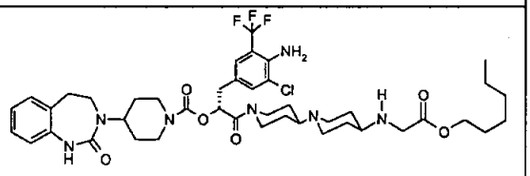
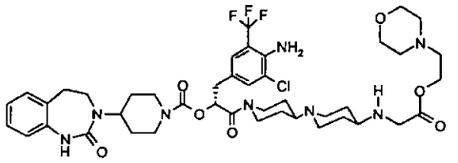
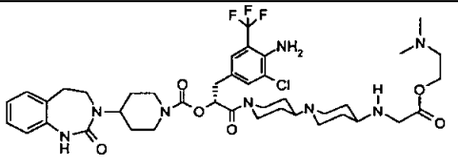
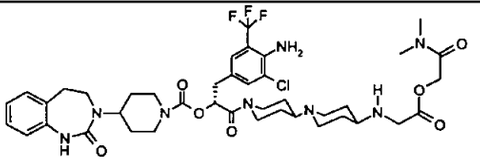
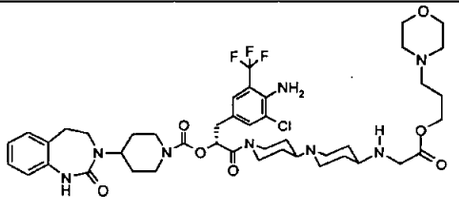
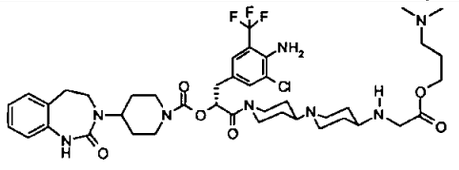
Nr.	Struktur
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	

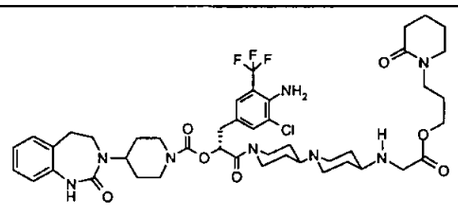
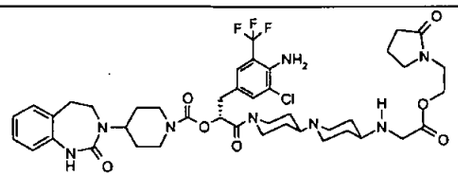
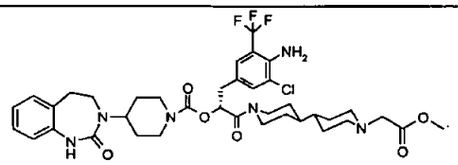
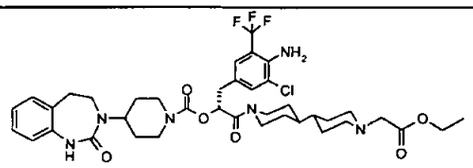
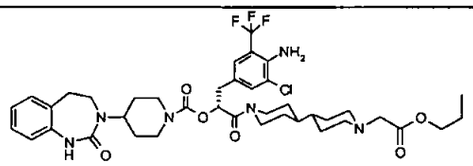
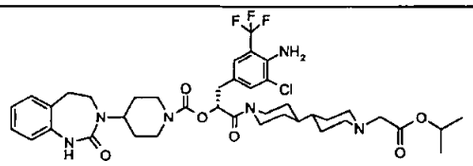
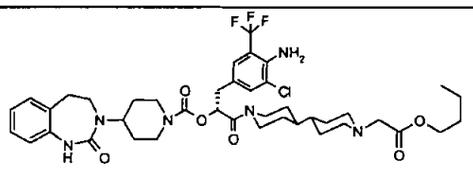
Nr.	Struktur
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

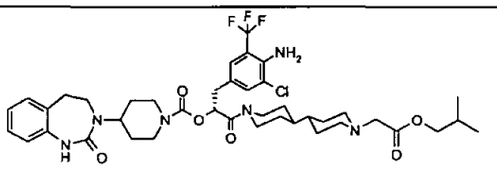
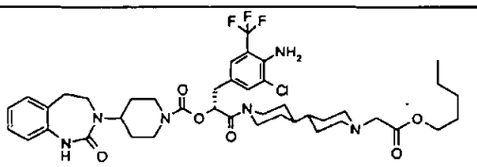
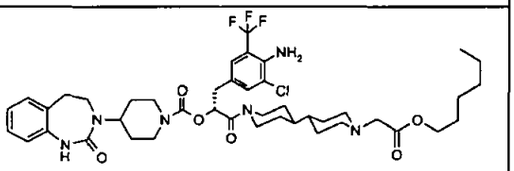
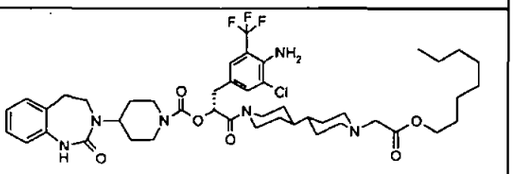
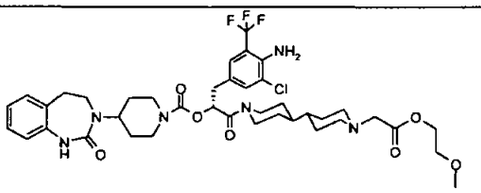
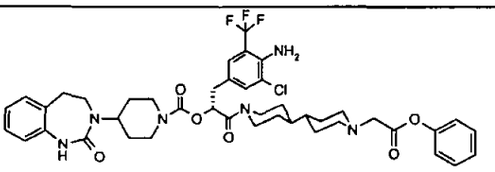
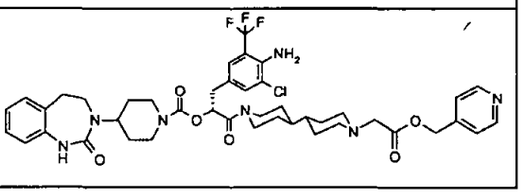
Nr.	Struktur
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

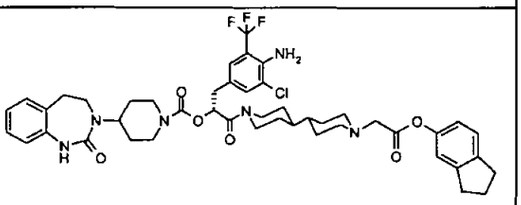
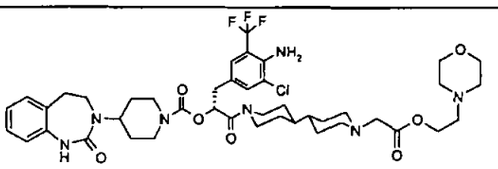
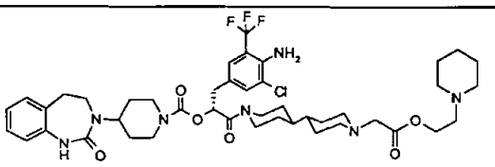
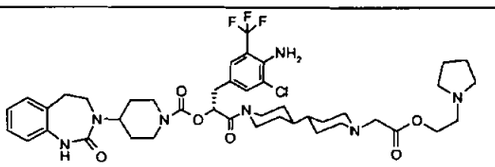
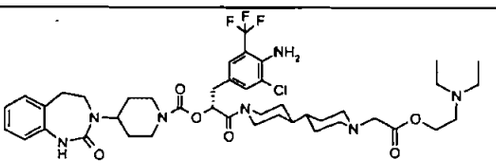
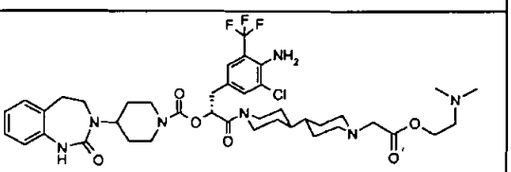
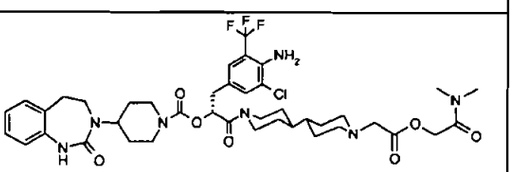
Nr.	Struktur
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	

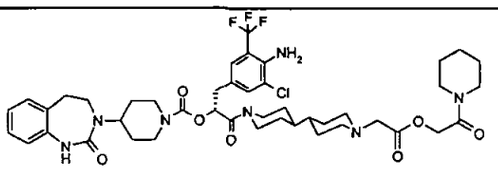
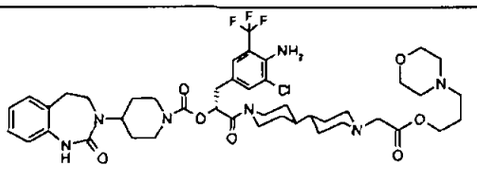
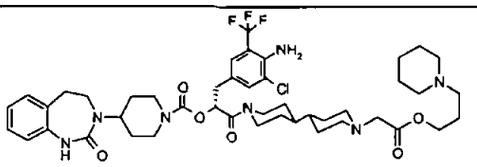
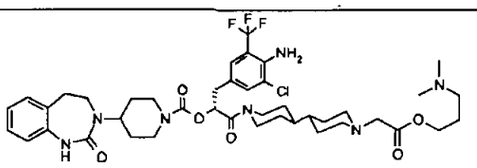
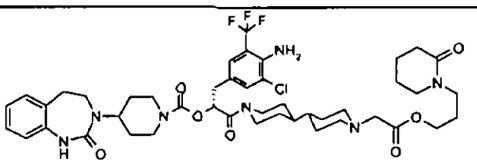
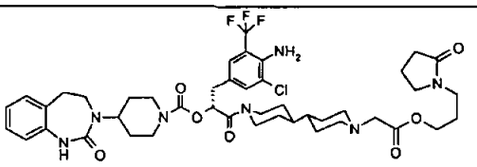
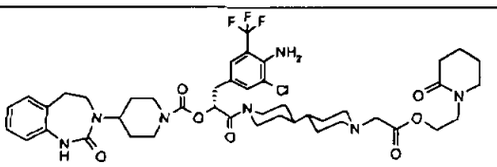
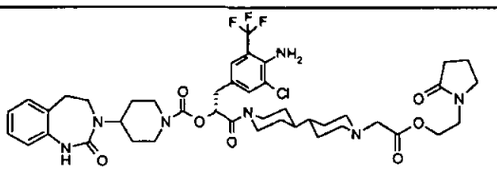
Nr.	Struktur
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	

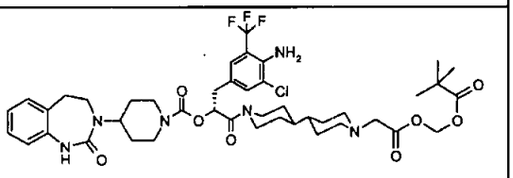
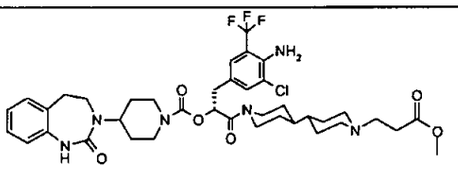
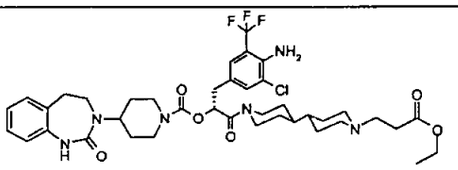
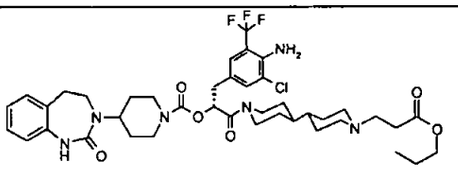
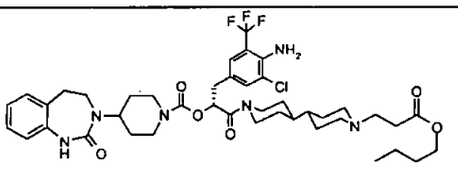
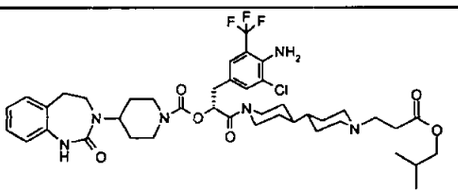
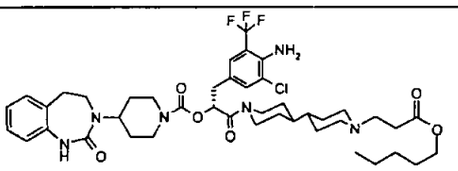
Nr.	Struktur
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

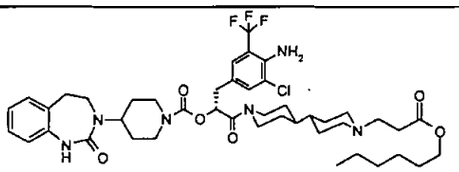
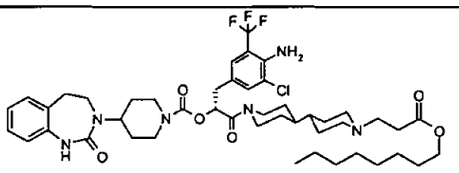
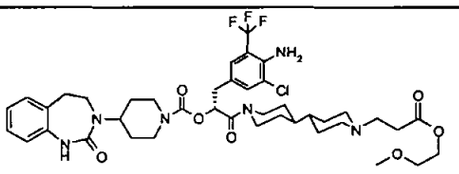
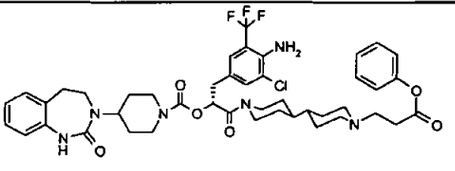
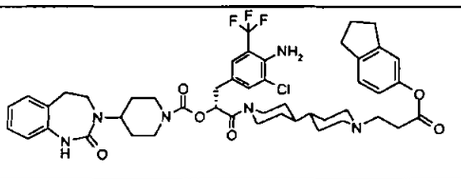
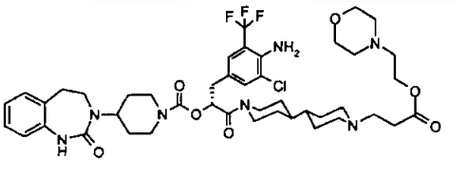
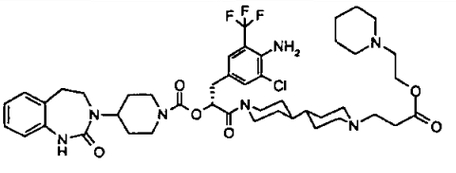
Nr.	Struktur
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	

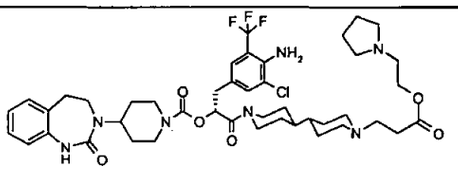
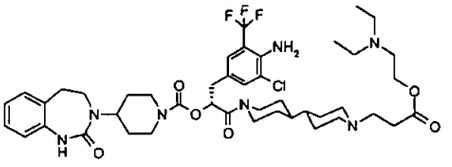
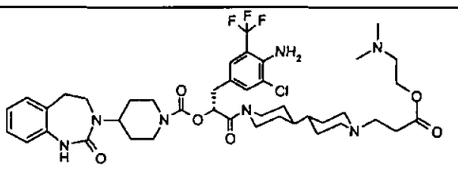
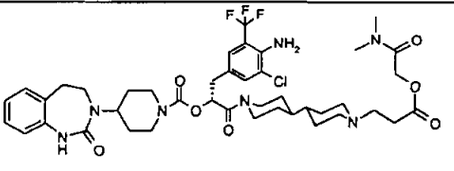
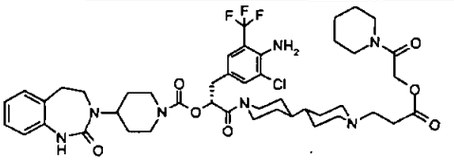
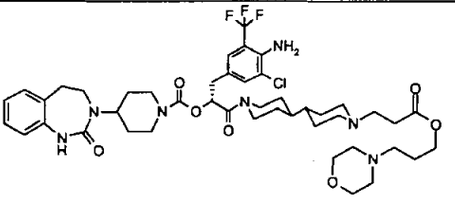
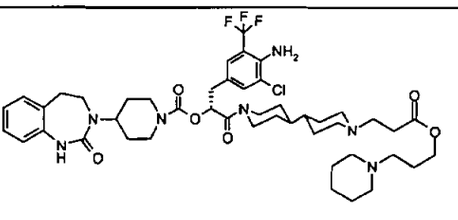
Nr.	Struktur
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	

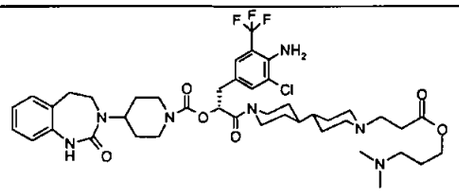
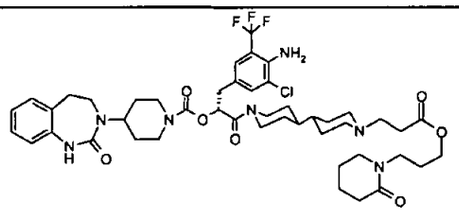
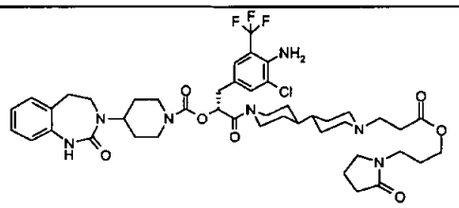
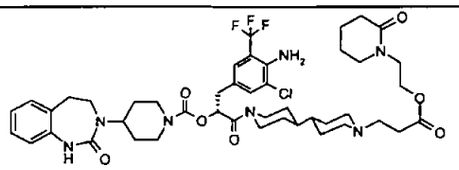
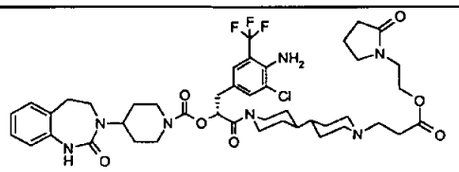
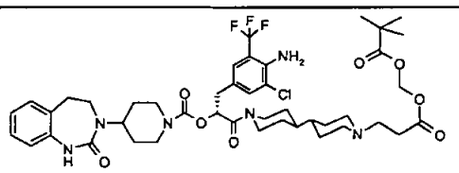
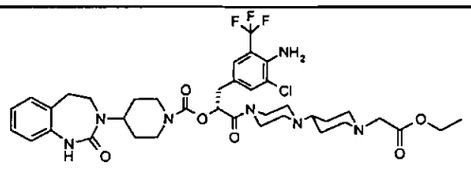
Nr.	Struktur
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	

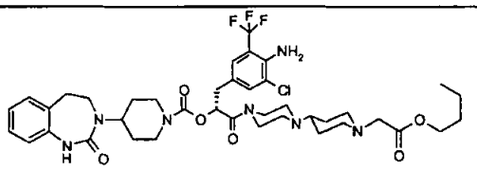
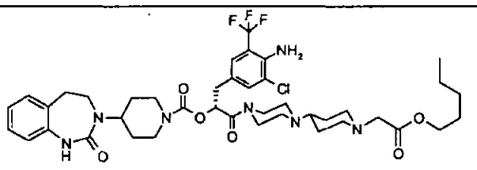
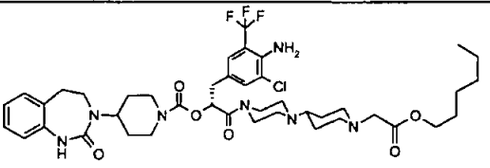
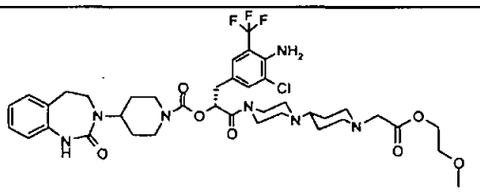
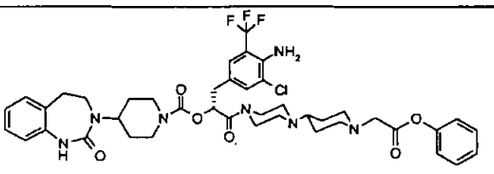
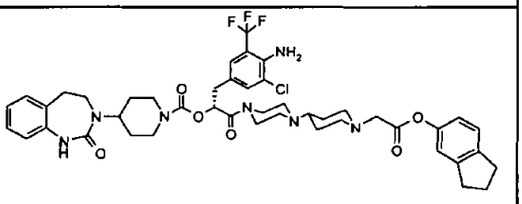
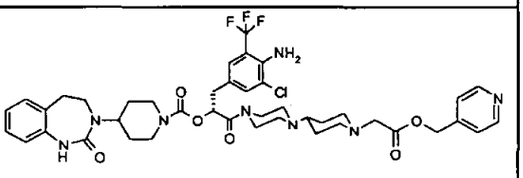
Nr.	Struktur
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	

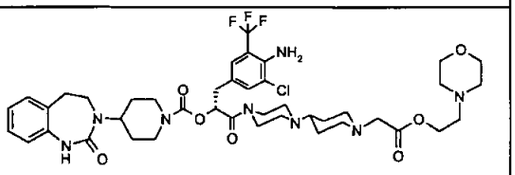
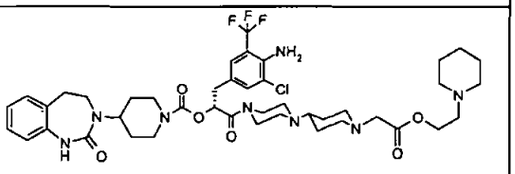
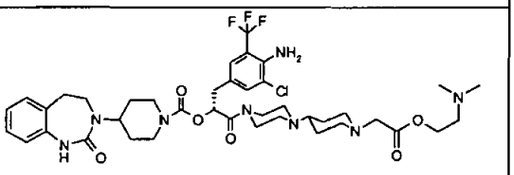
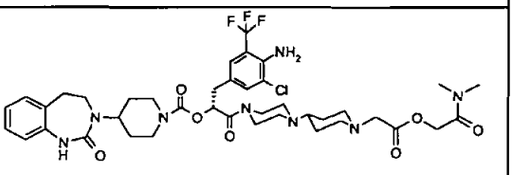
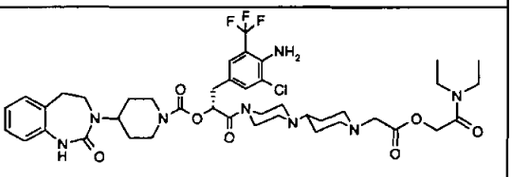
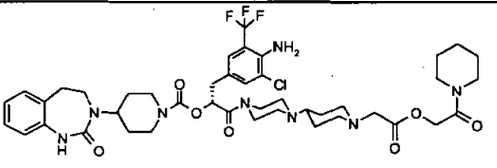
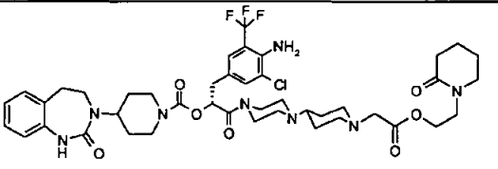
Nr.	Struktur
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	

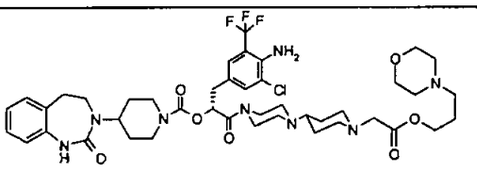
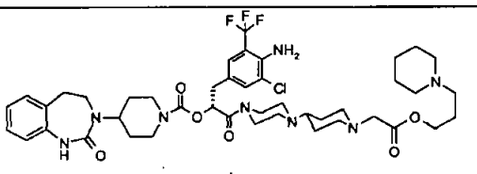
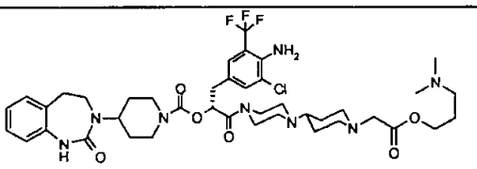
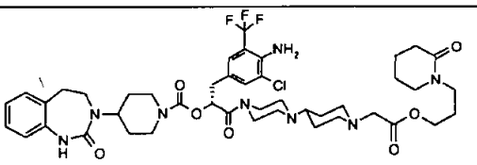
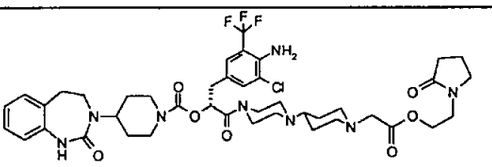
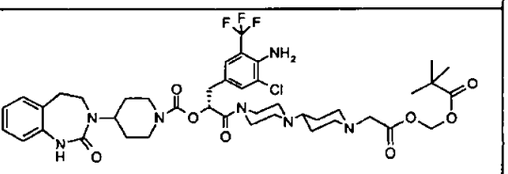
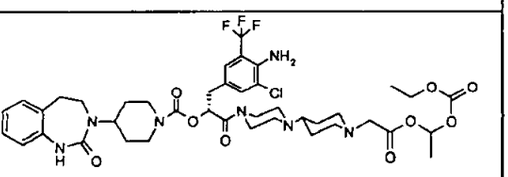
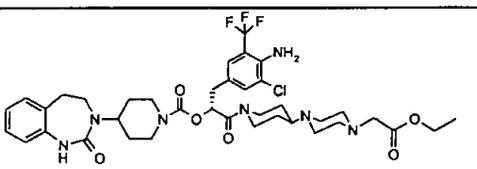
Nr.	Struktur
(92)	
(93	
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	

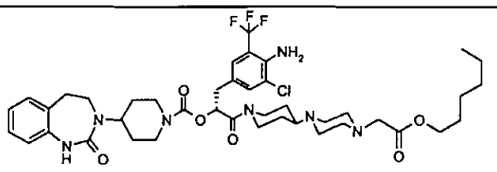
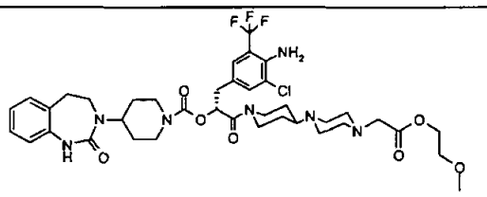
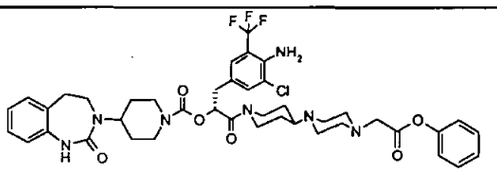
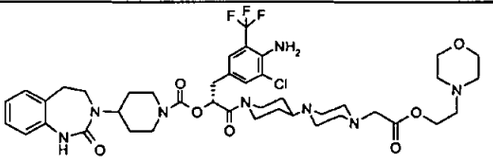
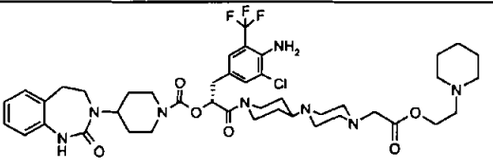
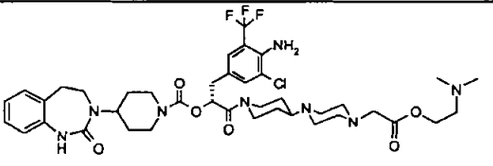
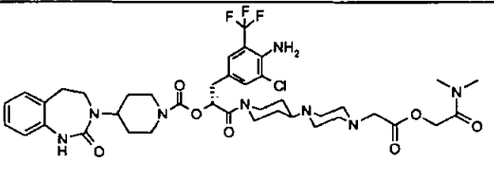
Nr.	Struktur
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	

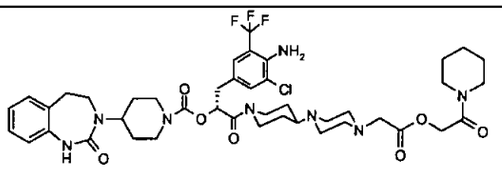
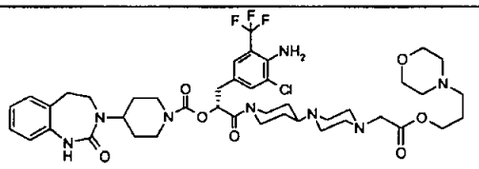
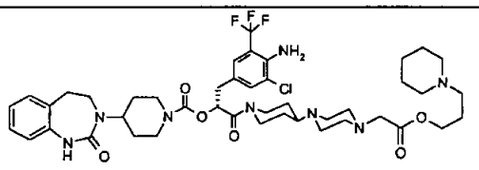
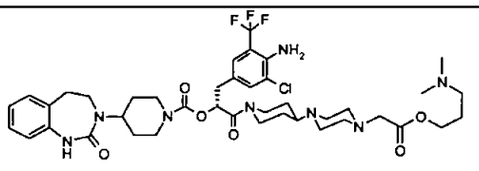
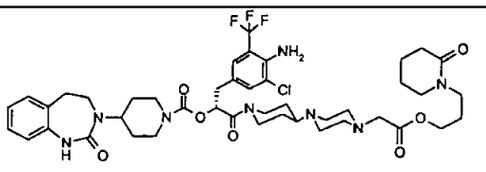
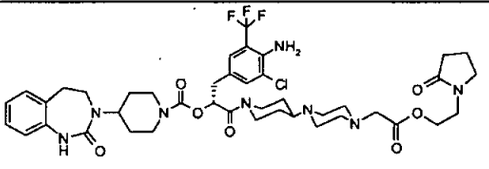
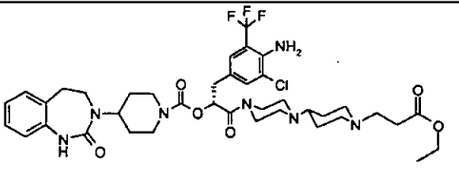
Nr.	Struktur
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	

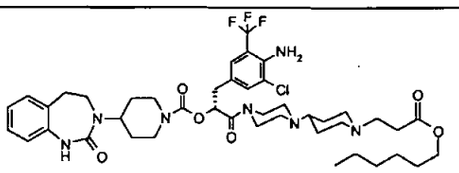
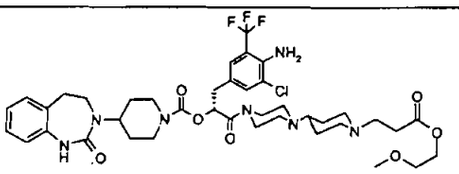
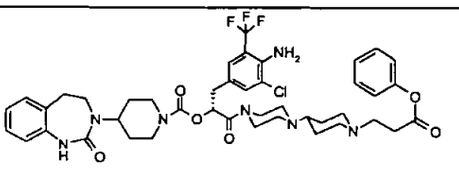
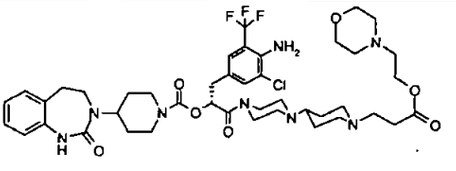
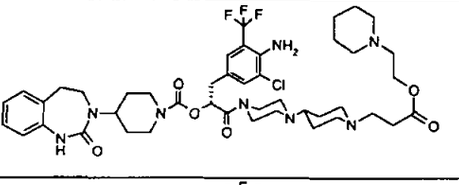
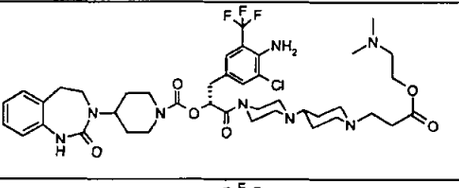
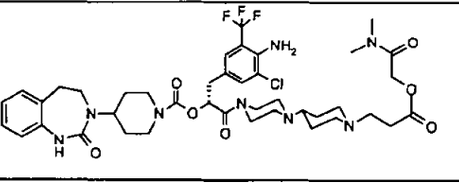
Nr.	Struktur
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	

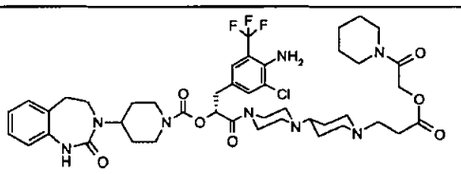
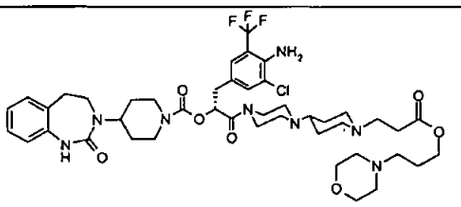
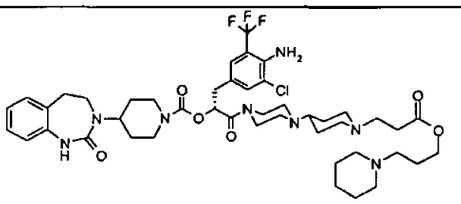
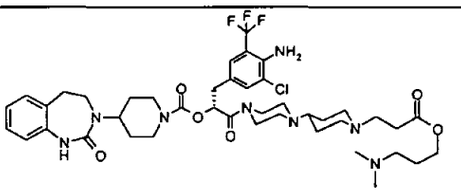
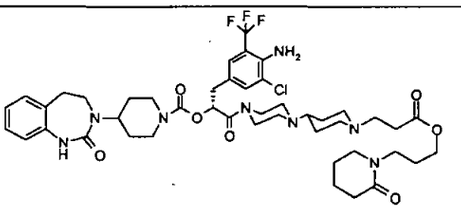
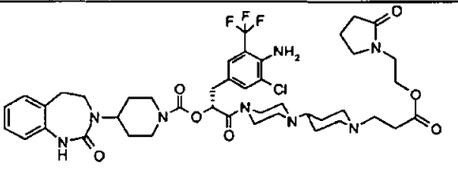
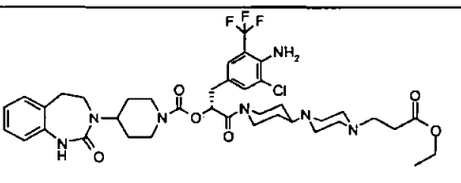
Nr.	Struktur
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	

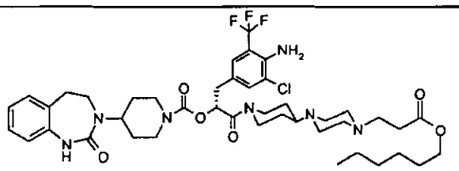
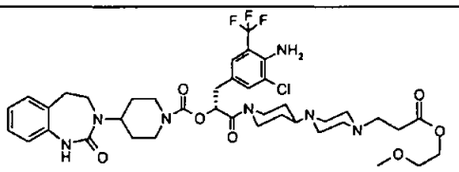
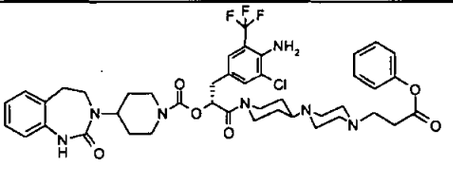
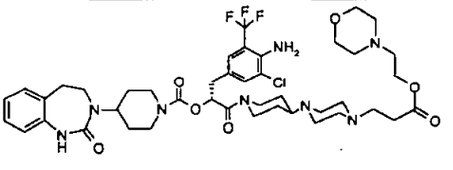
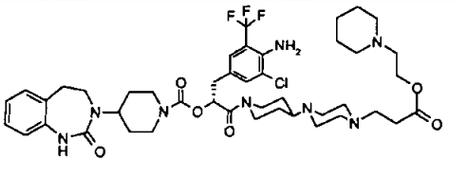
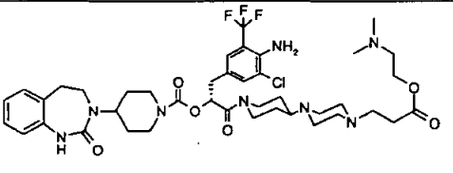
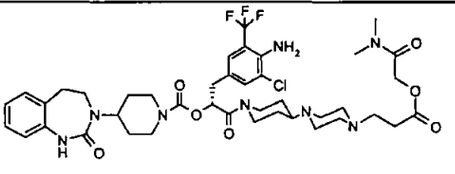
Nr.	Struktur
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	

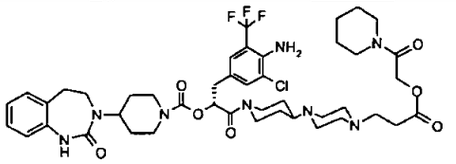
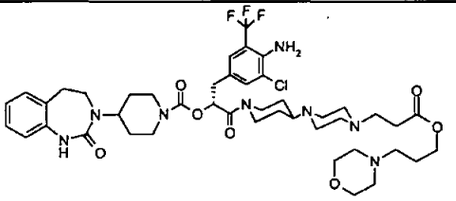
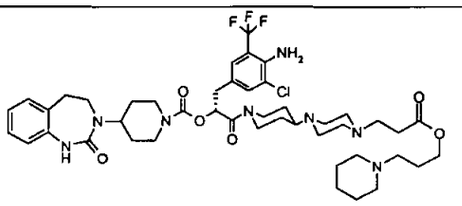
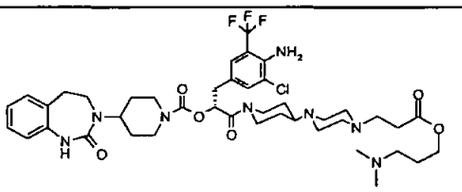
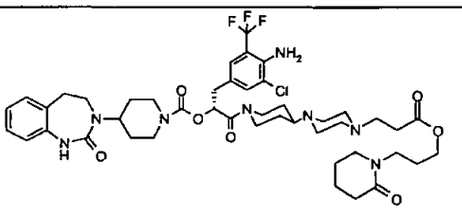
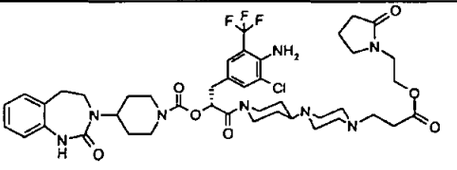
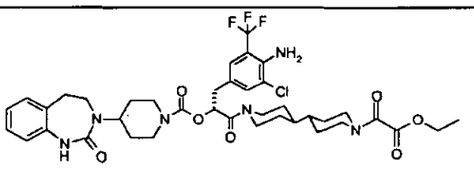
Nr.	Struktur
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

Nr.	Struktur
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	

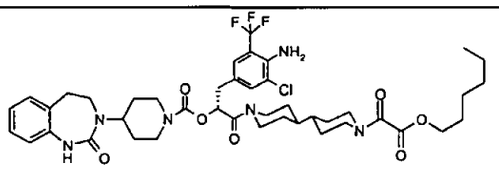
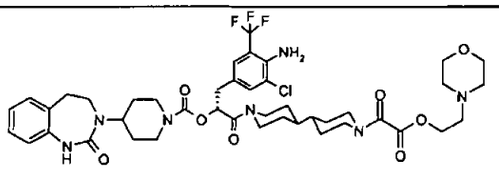
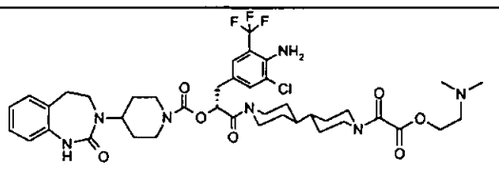
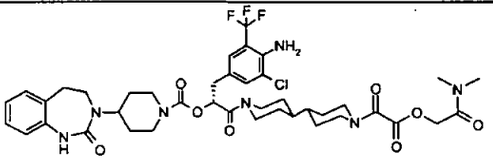
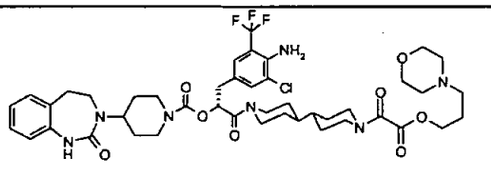
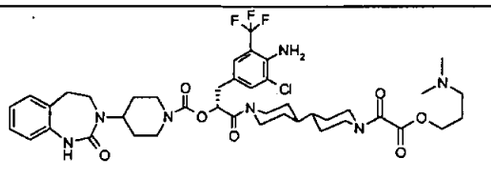
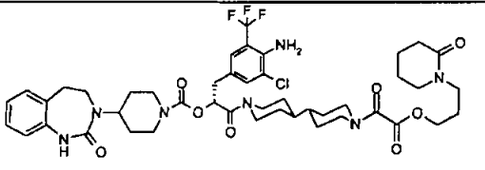
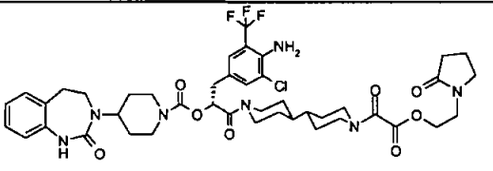
Nr.	Struktur
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	

Nr.	Struktur
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	

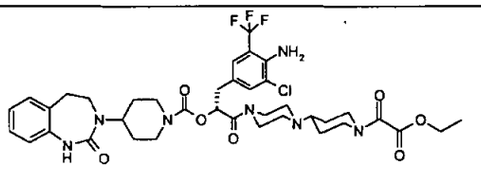
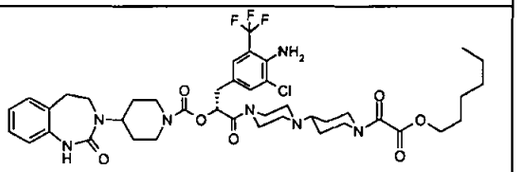
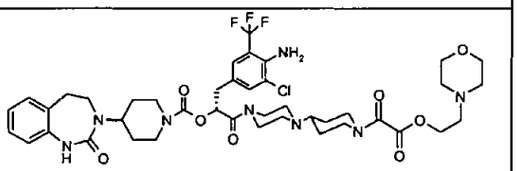
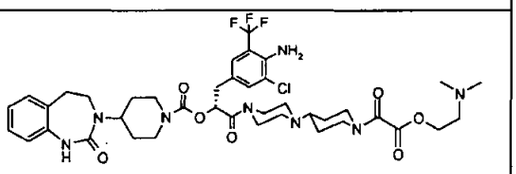
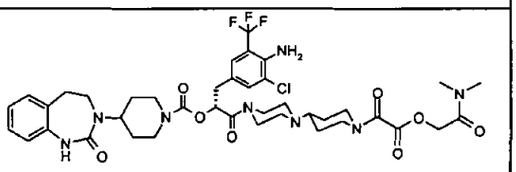
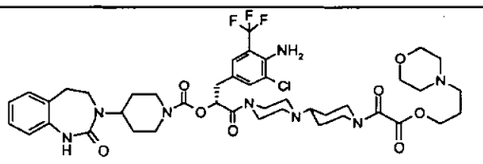
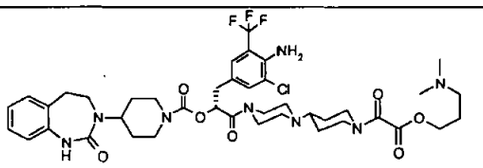
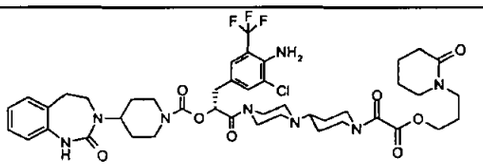
Nr.	Struktur
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	

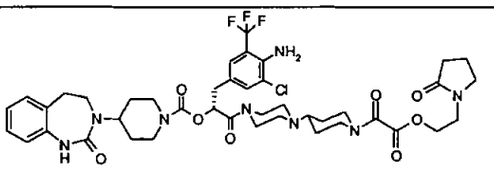
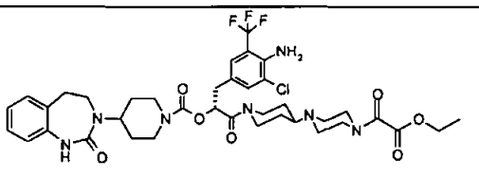
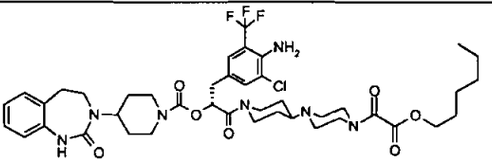
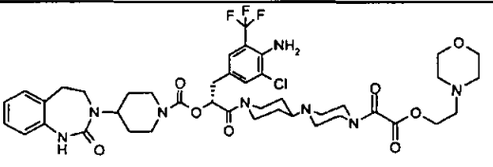
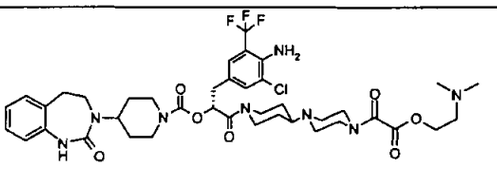
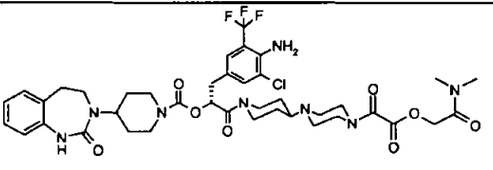
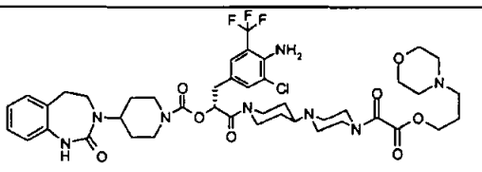
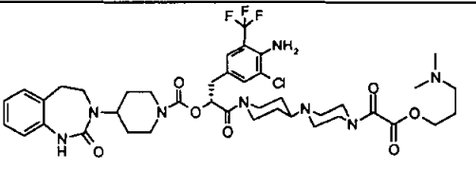
Nr.	Struktur
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	

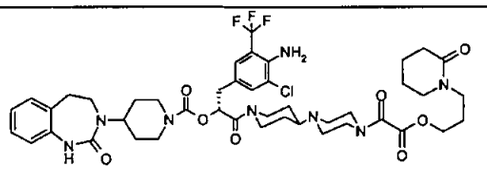
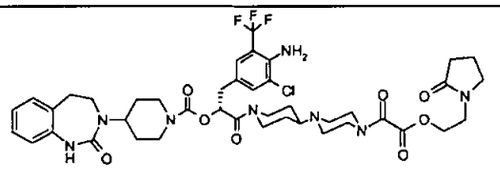
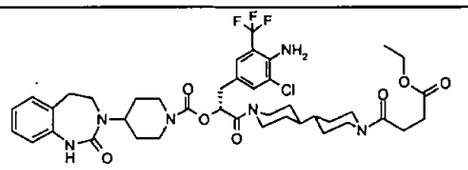
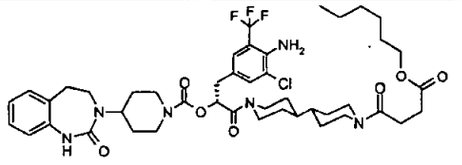
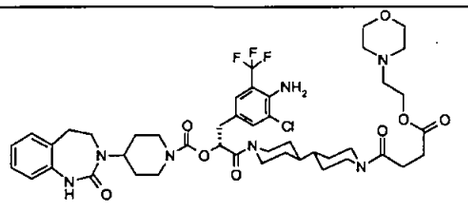
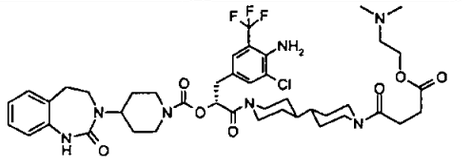
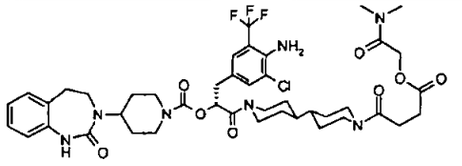
102

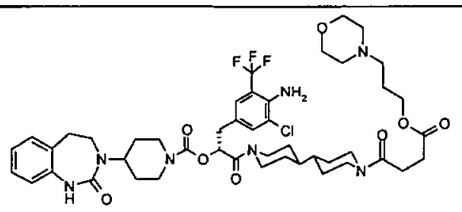
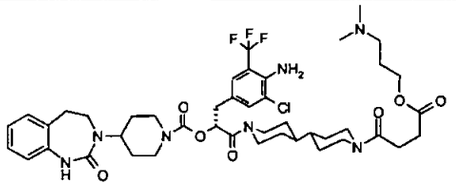
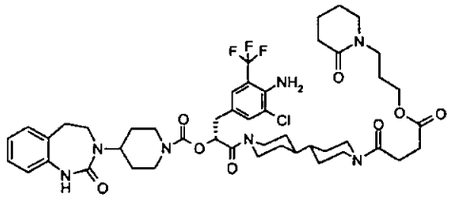
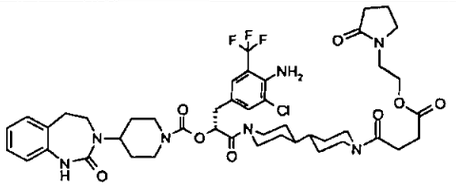
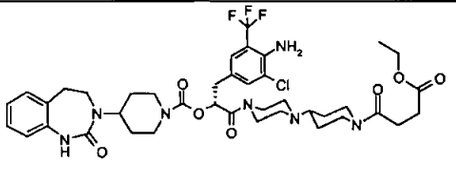
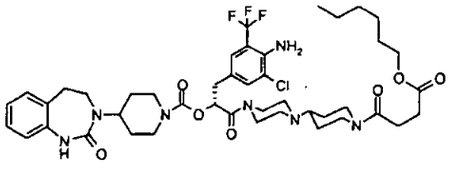
Nr.	Struktur
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	

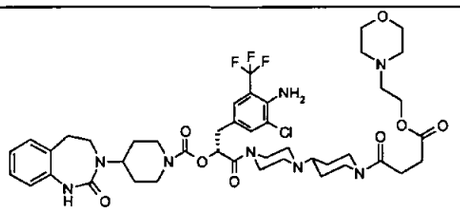
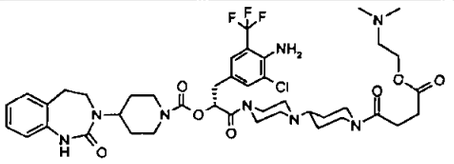
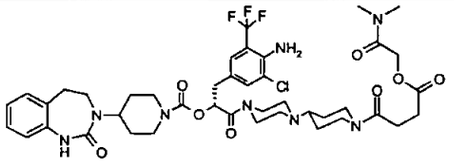
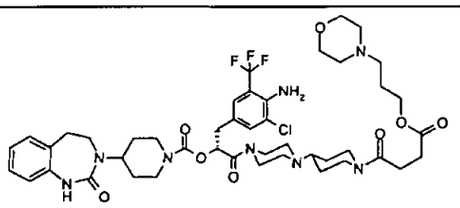
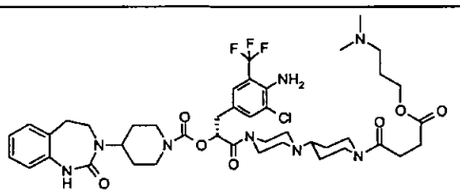
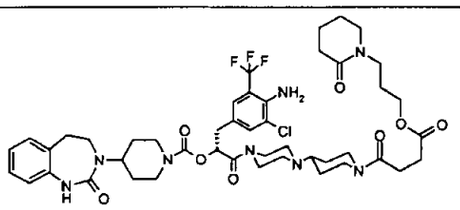
103

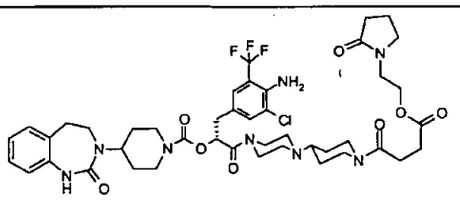
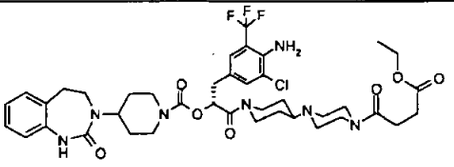
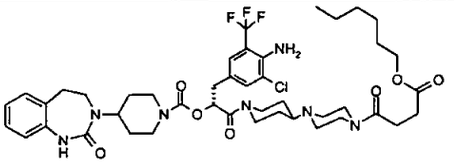
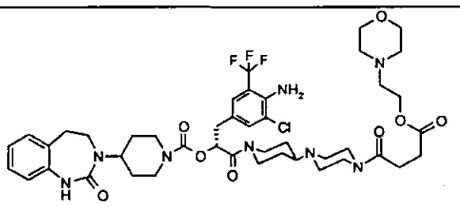
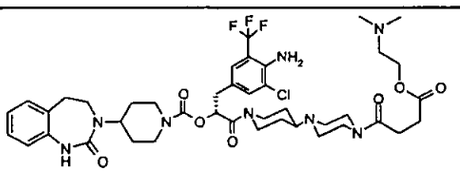
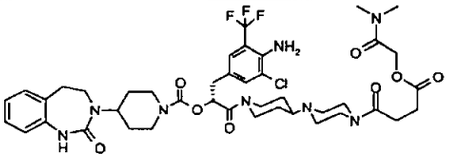
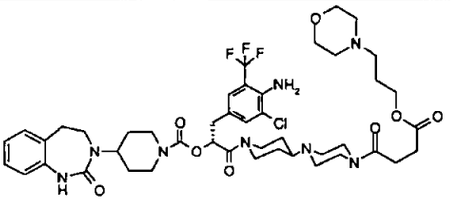
Nr.	Struktur
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	

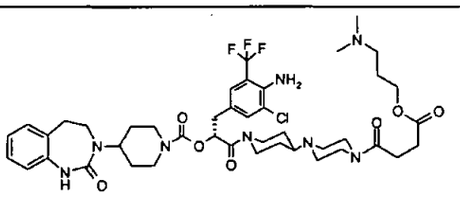
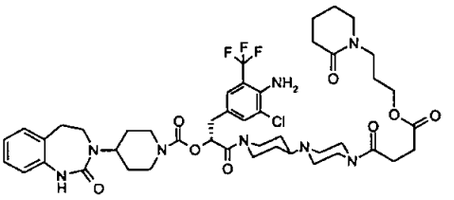
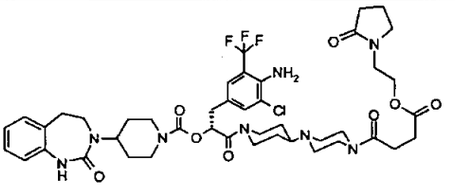
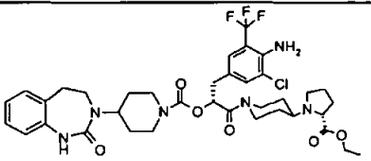
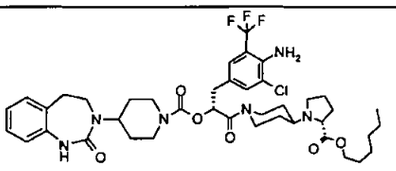
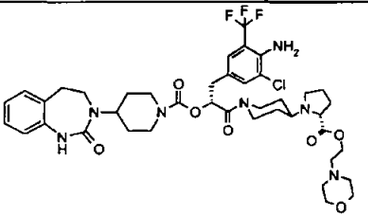
Nr.	Struktur
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	

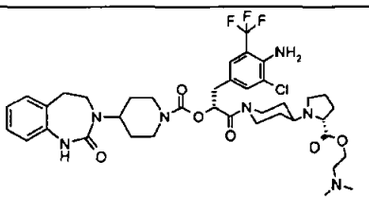
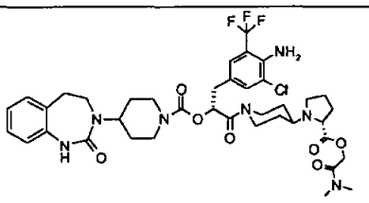
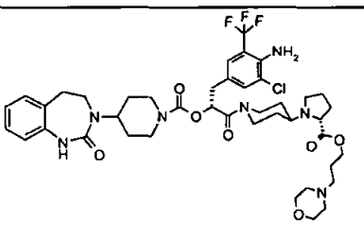
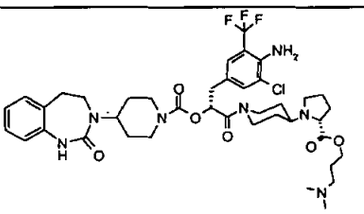
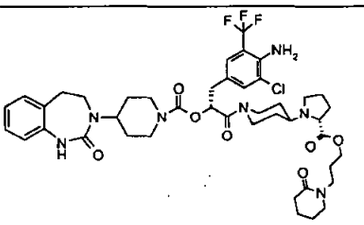
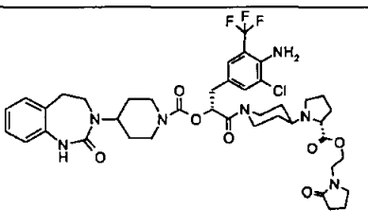
Nr.	Struktur
(201)	
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	

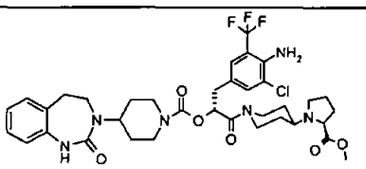
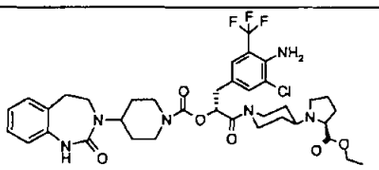
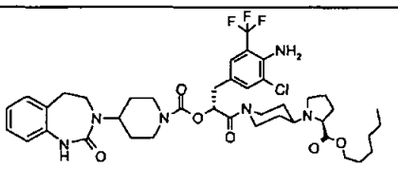
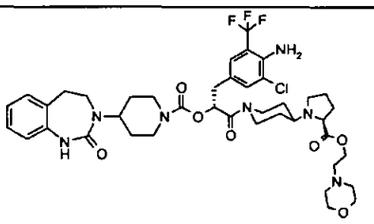
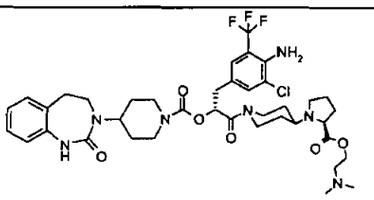
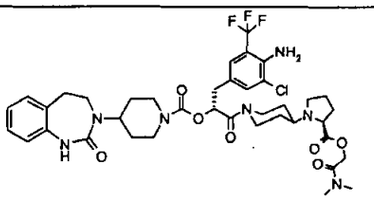
Nr.	Struktur
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	

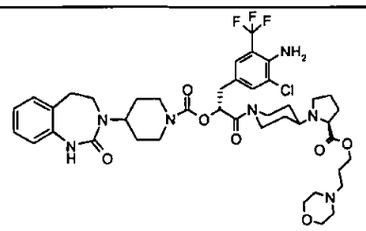
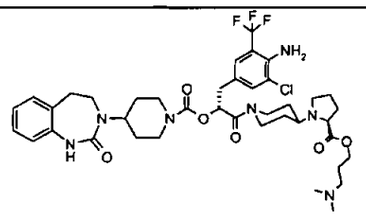
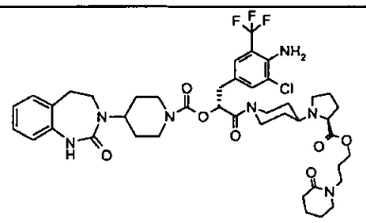
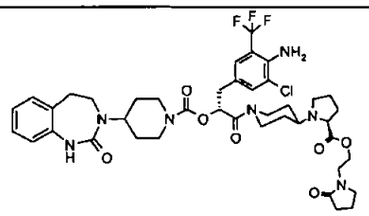
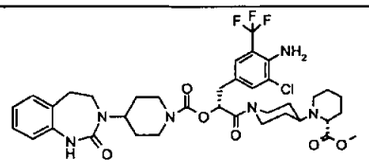
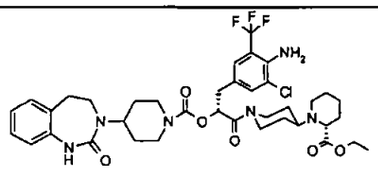
Nr.	Struktur
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	
(218)	
(219)	

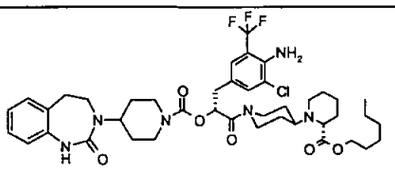
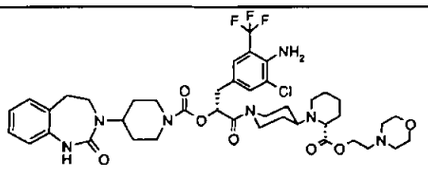
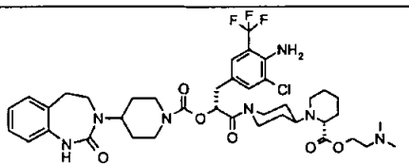
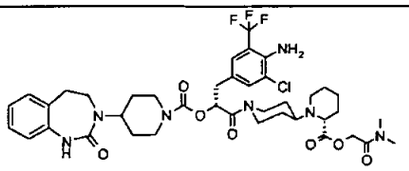
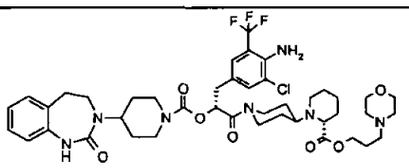
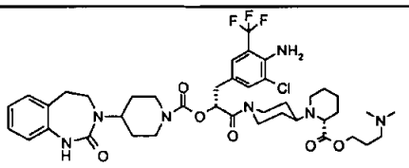
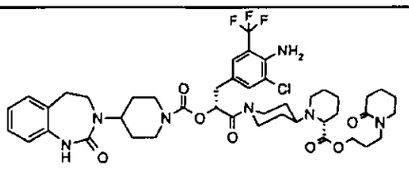
Nr.	Struktur
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	
(226)	

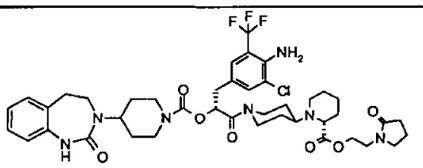
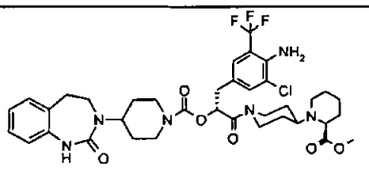
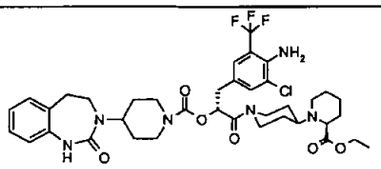
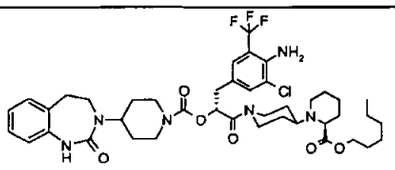
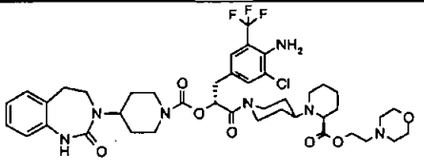
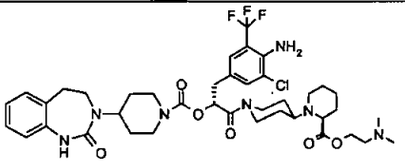
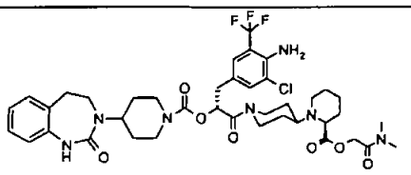
Nr.	Struktur
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	

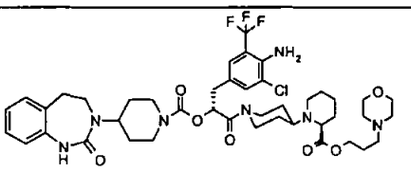
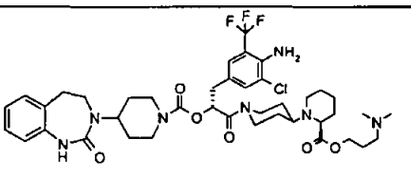
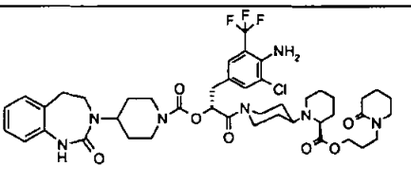
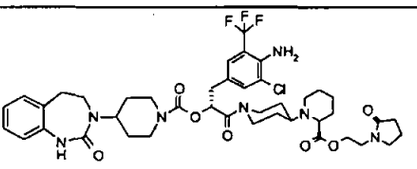
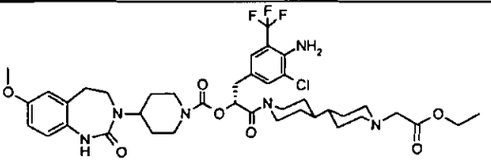
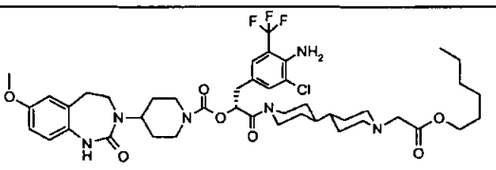
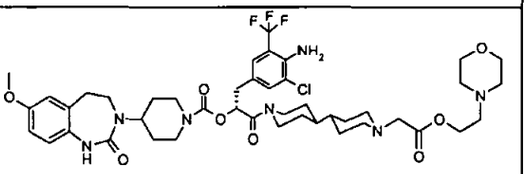
Nr.	Struktur
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	

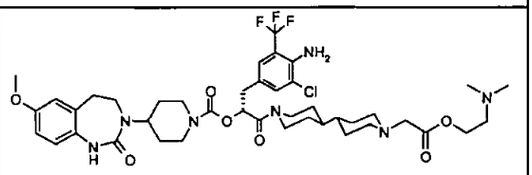
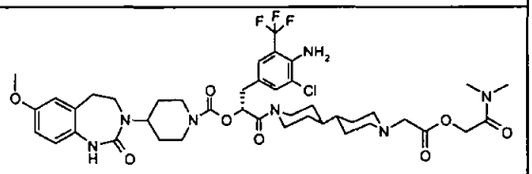
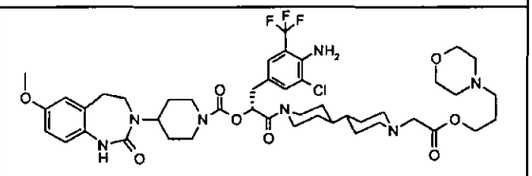
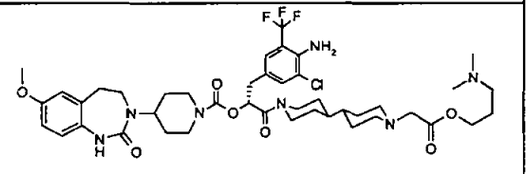
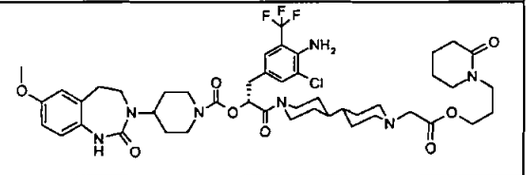
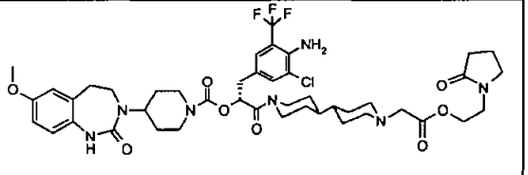
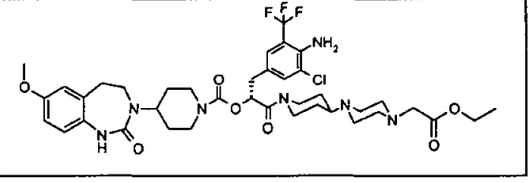
Nr.	Struktur
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	
(244)	

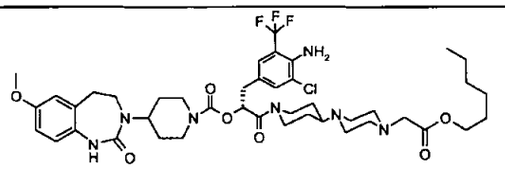
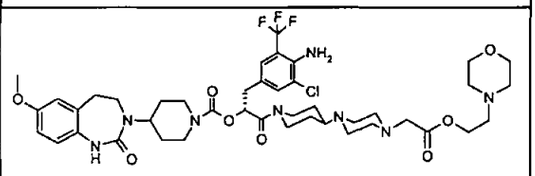
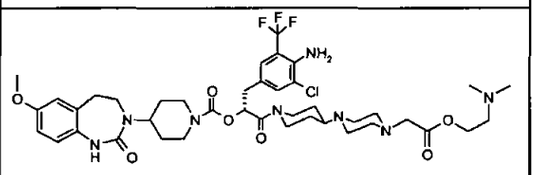
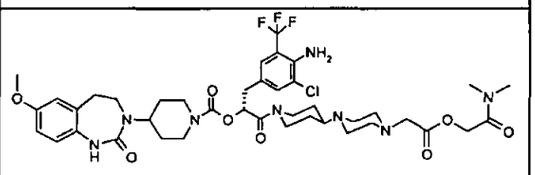
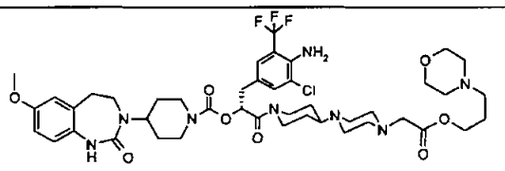
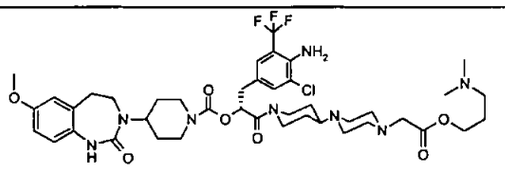
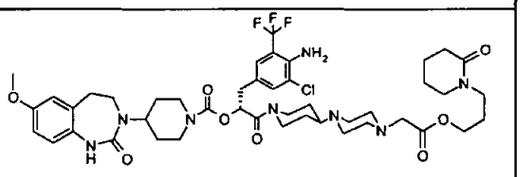
Nr.	Struktur
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	
(250)	

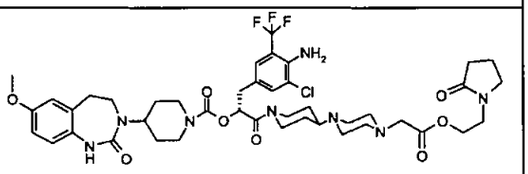
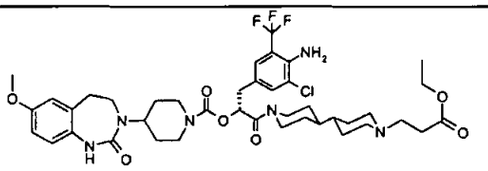
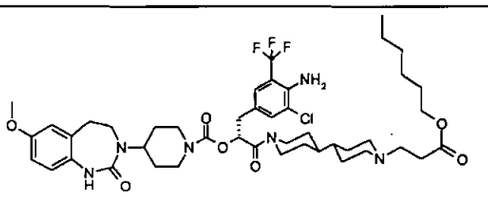
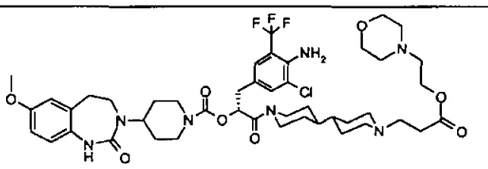
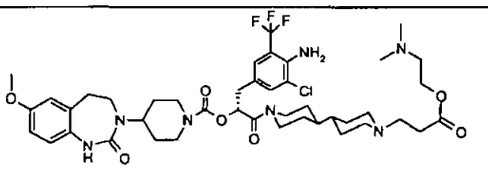
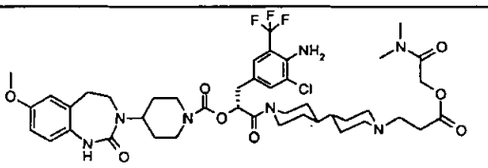
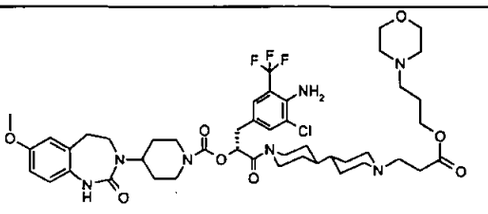
Nr.	Struktur
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	

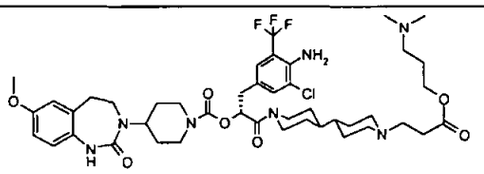
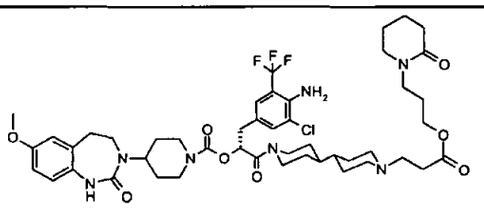
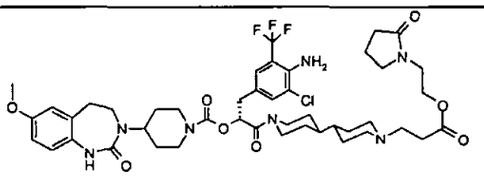
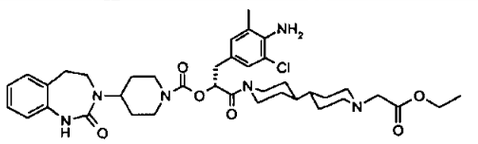
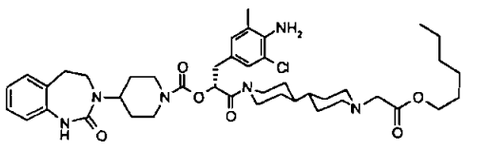
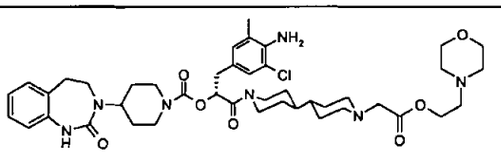
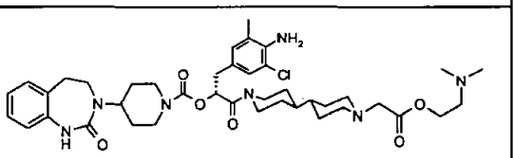
Nr.	Struktur
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	

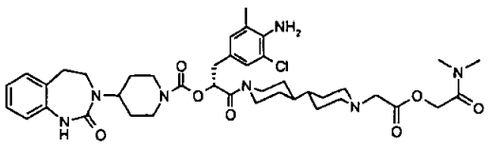
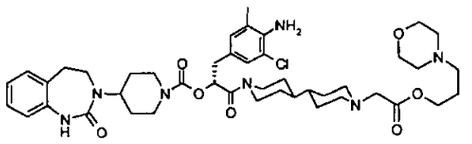
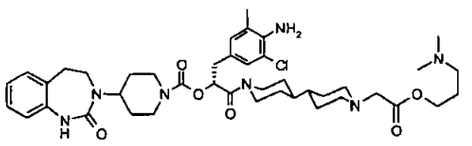
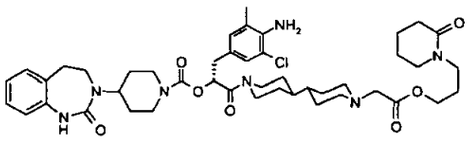
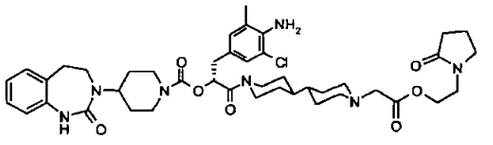
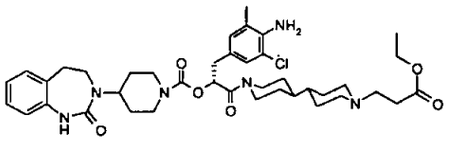
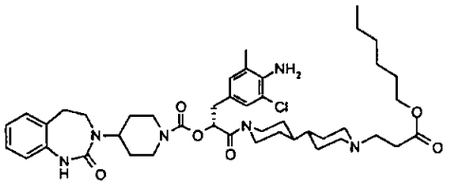
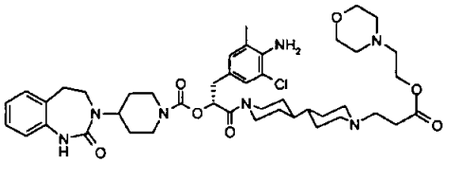
Nr.	Struktur
(265)	
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	

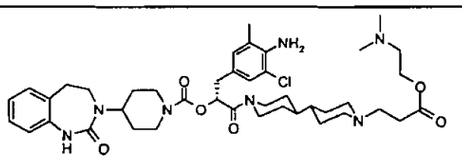
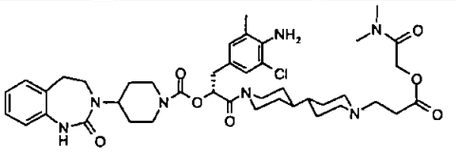
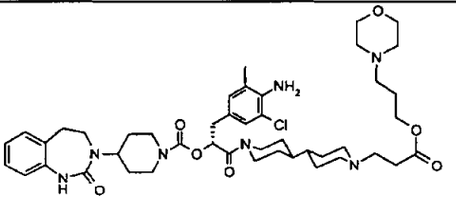
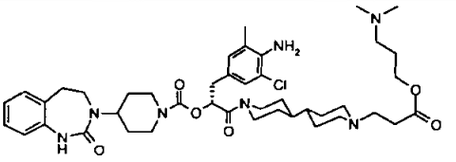
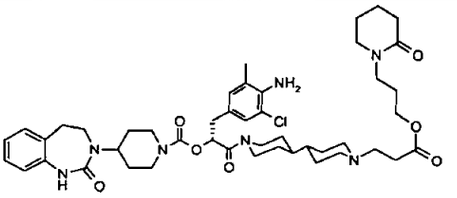
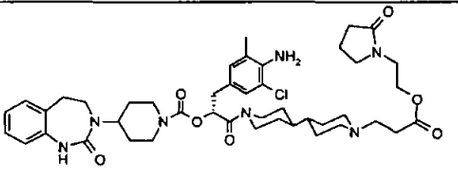
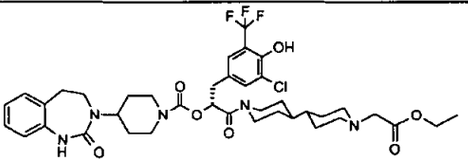
Nr.	Struktur
(272)	
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	

Nr.	Struktur
(279)	
(280)	
(281)	
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	

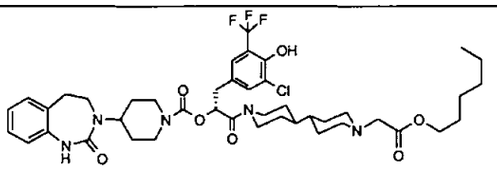
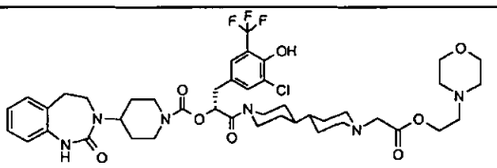
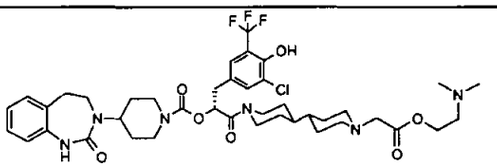
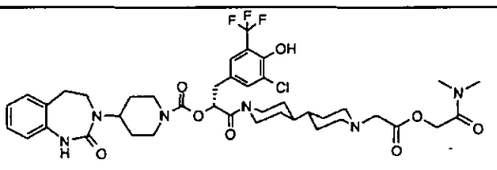
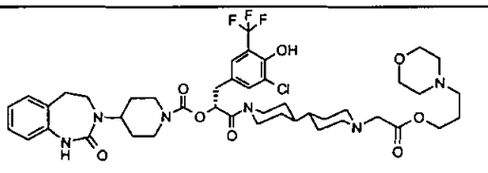
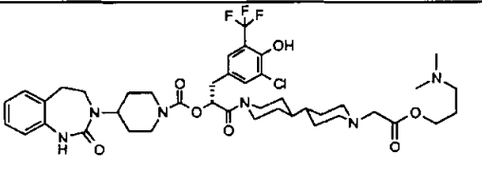
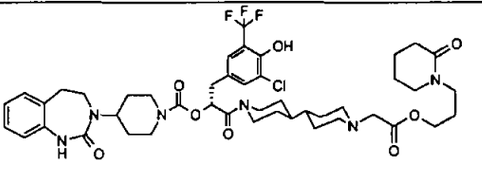
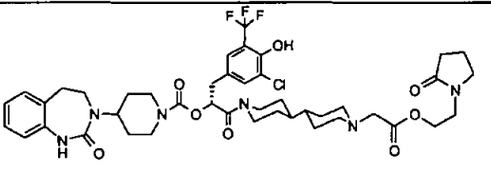
Nr.	Struktur
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	
(291)	
(292)	

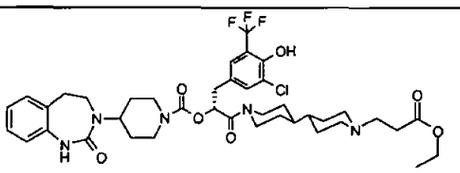
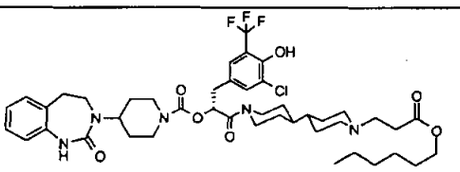
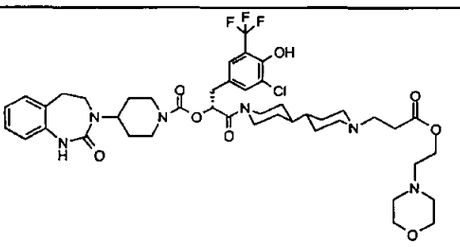
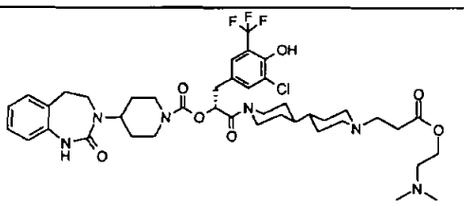
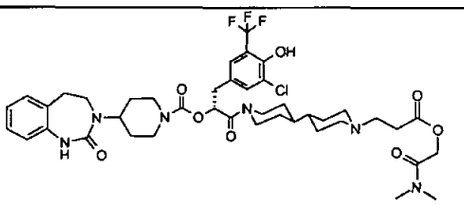
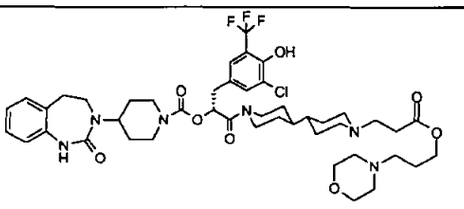
Nr.	Struktur
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	
(299)	

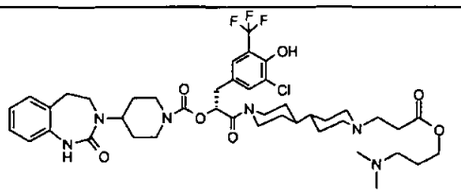
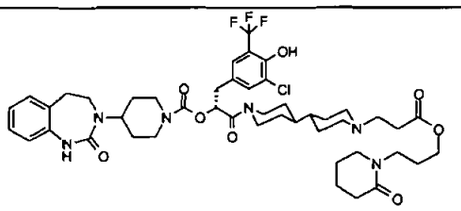
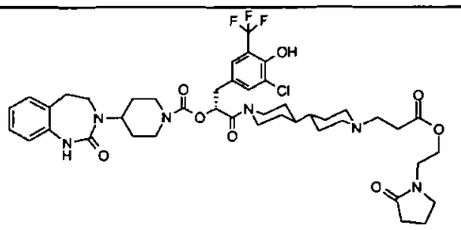
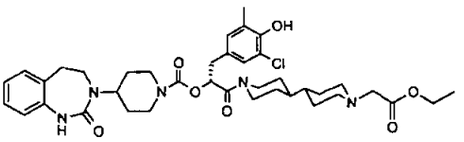
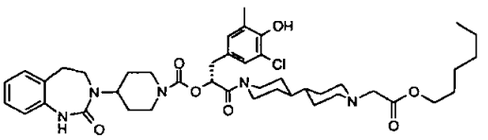
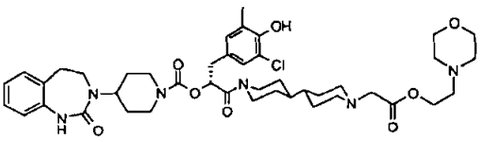
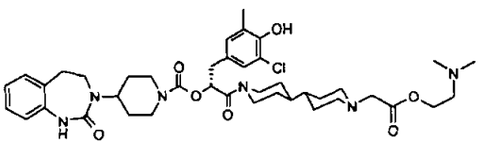
Nr.	Struktur
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	
(307)	

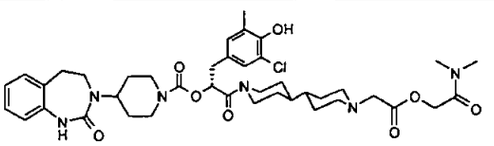
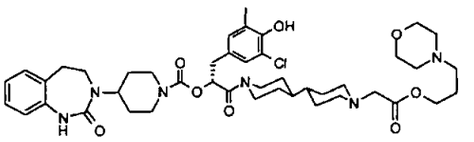
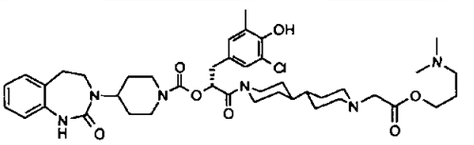
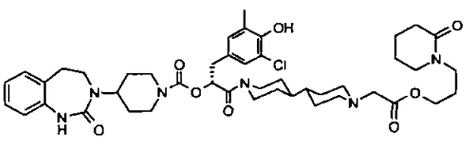
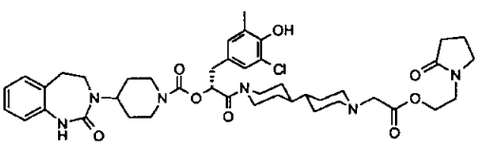
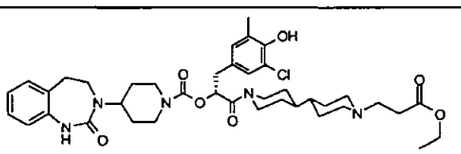
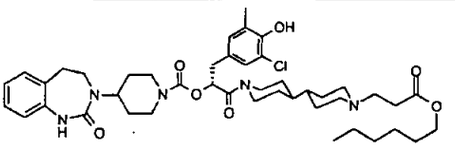
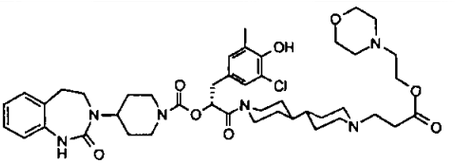
Nr.	Struktur
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	

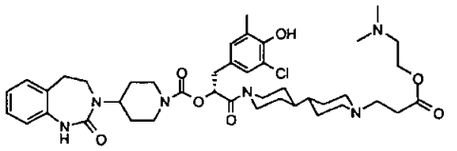
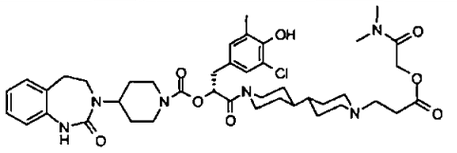
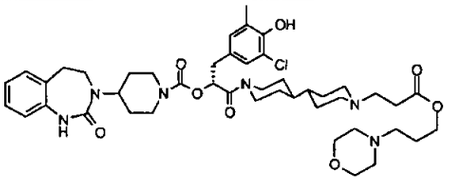
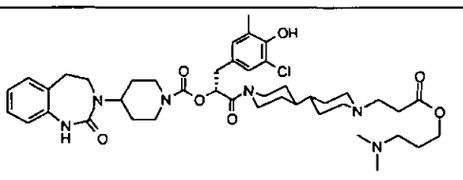
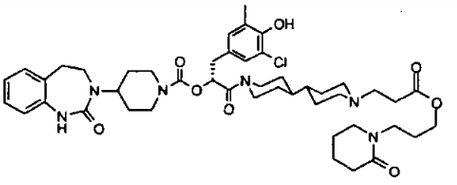
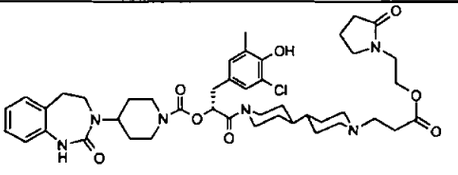
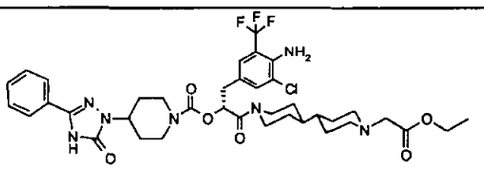
122

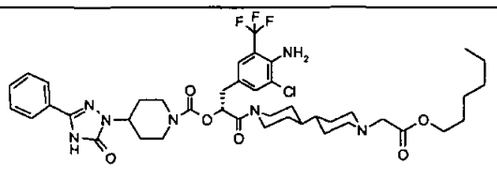
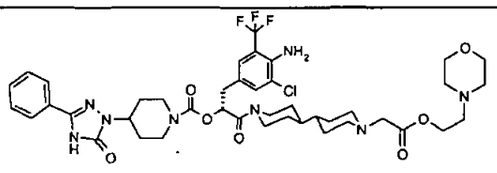
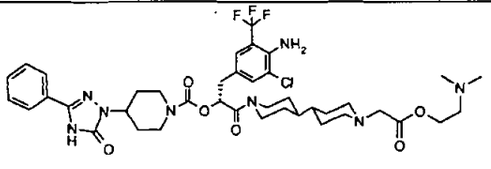
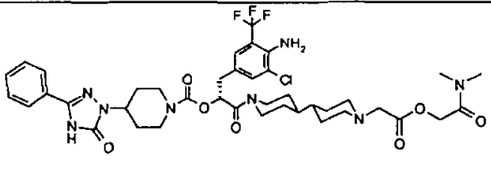
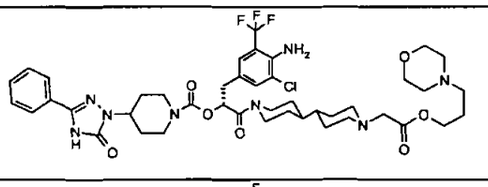
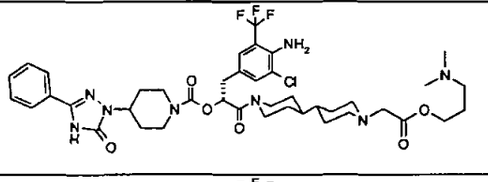
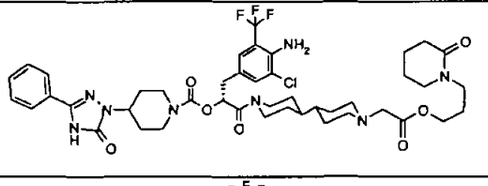
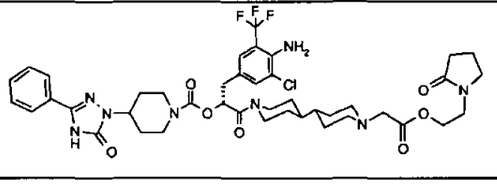
Nr.	Struktur
(315)	
(316)	
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	

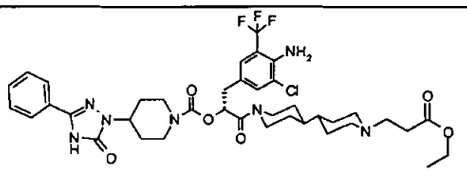
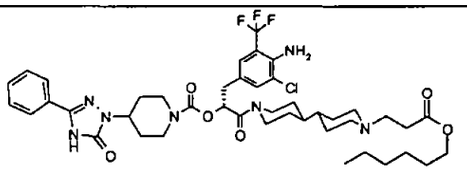
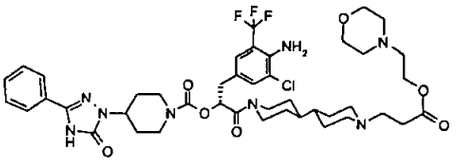
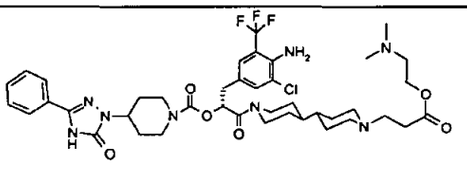
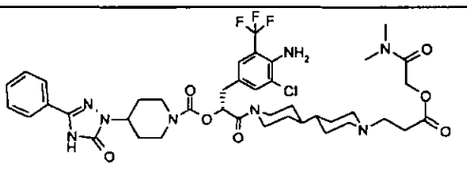
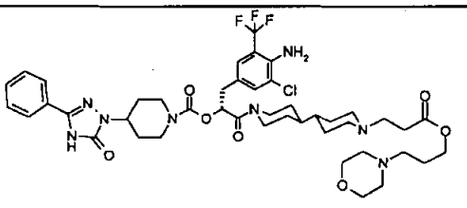
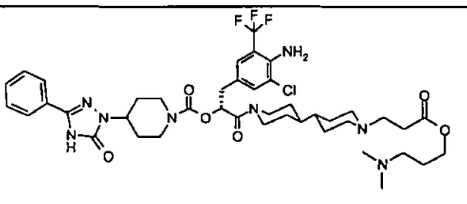
Nr.	Struktur
(323)	
(324)	
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	

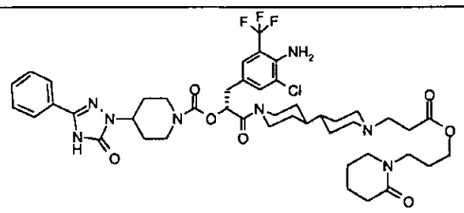
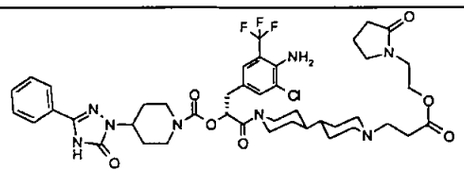
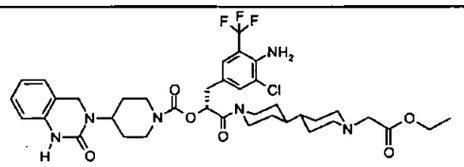
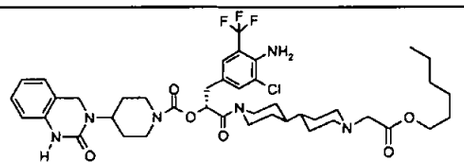
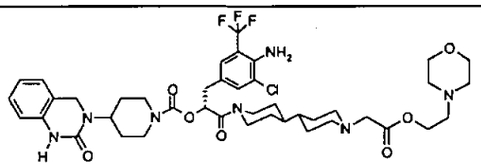
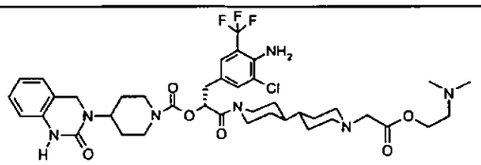
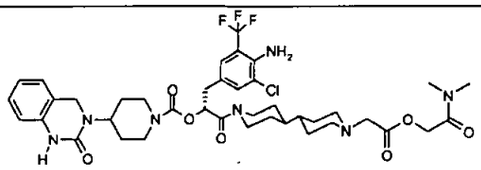
Nr.	Struktur
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	
(334)	
(335)	

Nr.	Struktur
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	
(342)	
(343)	

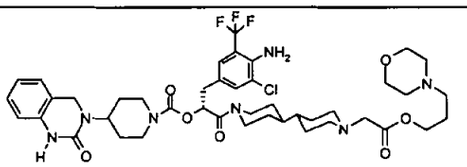
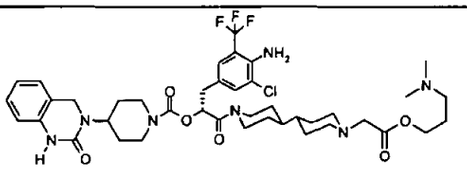
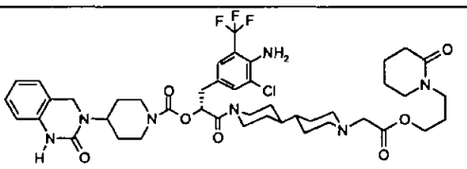
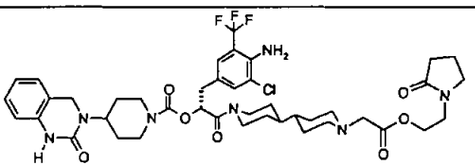
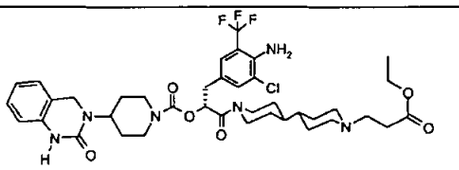
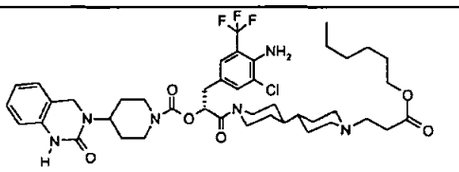
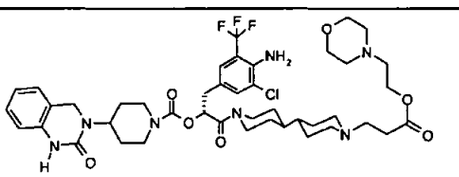
Nr.	Struktur
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	
(350)	

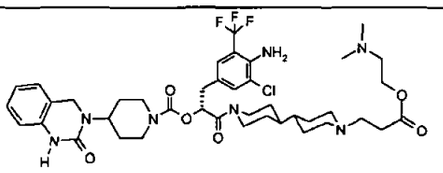
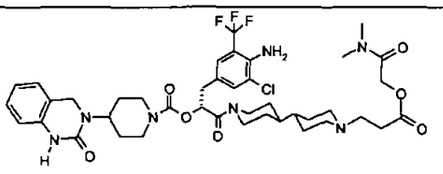
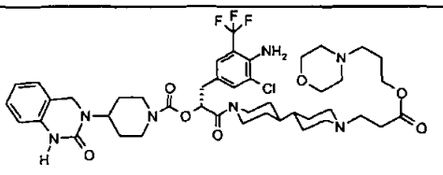
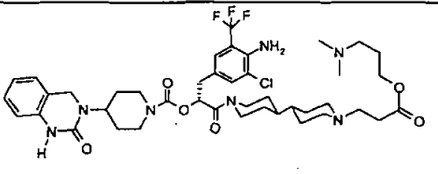
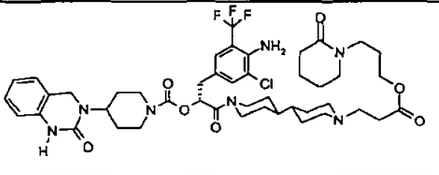
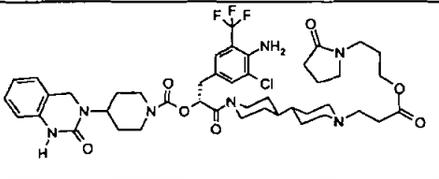
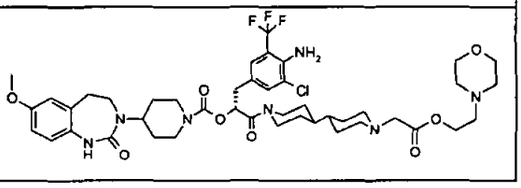
Nr.	Struktur
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	
(358)	

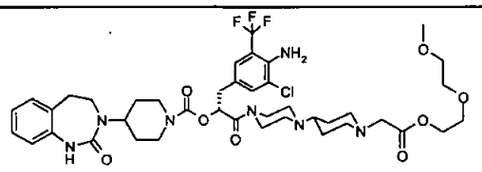
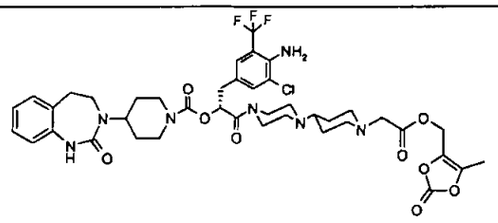
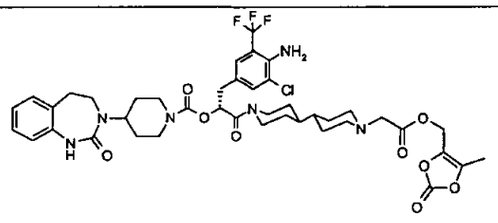
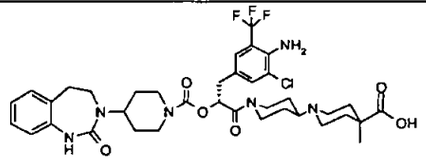
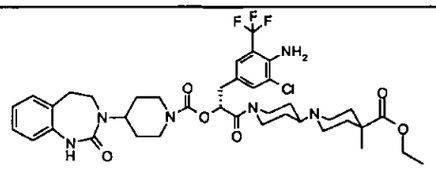
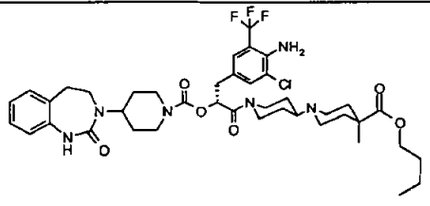
Nr.	Struktur
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	

Nr.	Struktur
(366)	
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	

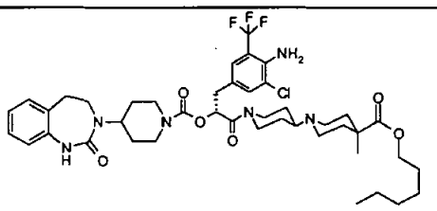
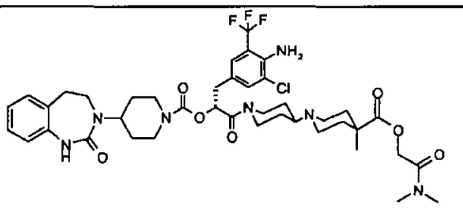
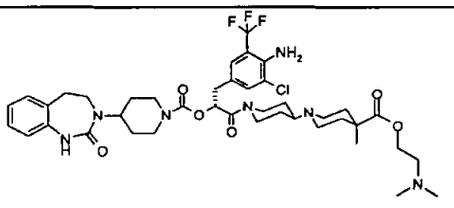
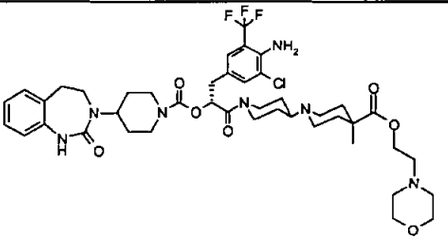
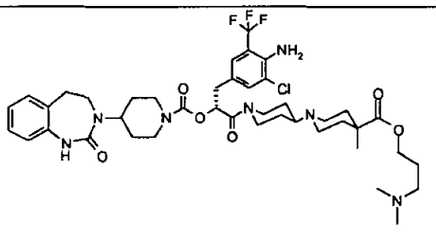
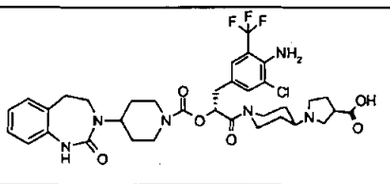
130

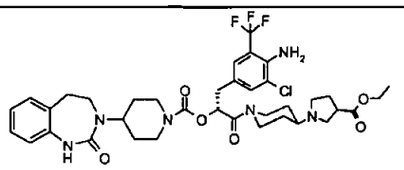
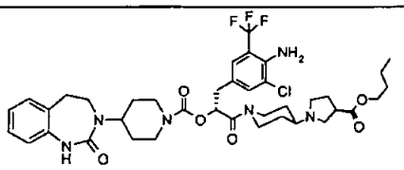
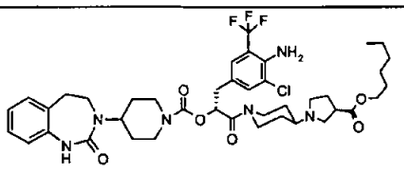
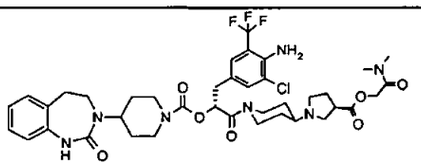
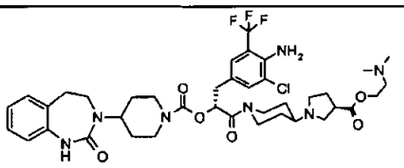
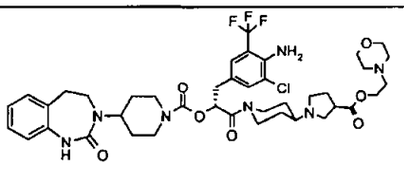
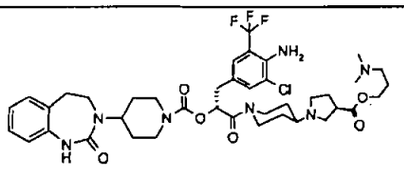
Nr.	Struktur
(373)	
(374)	
(375)	
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	

Nr.	Struktur
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	
(384)	
(385)	
(386)	

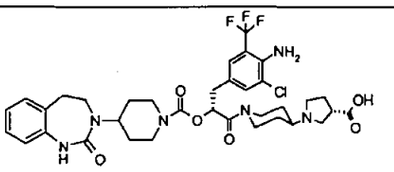
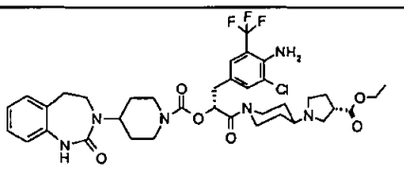
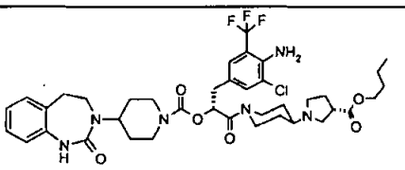
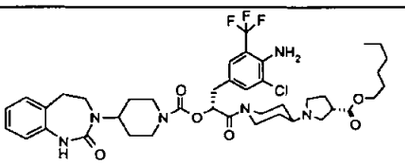
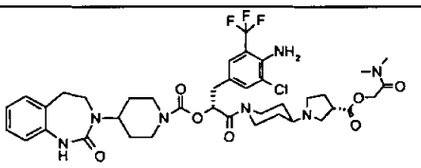
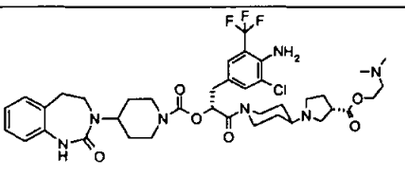
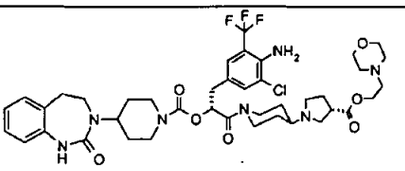
Nr.	Struktur
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	
(392)	

133

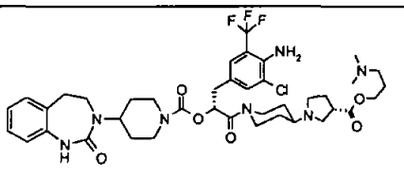
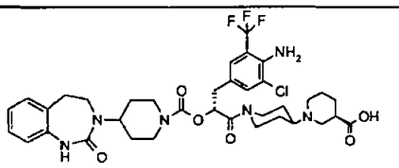
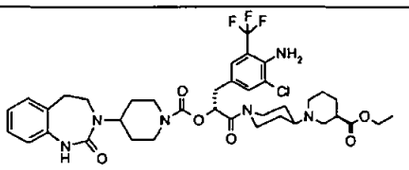
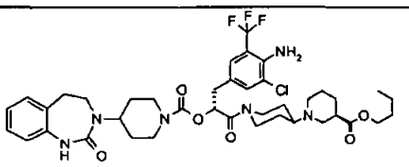
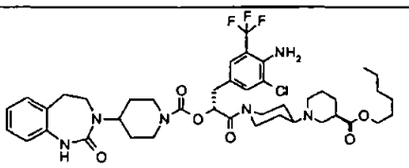
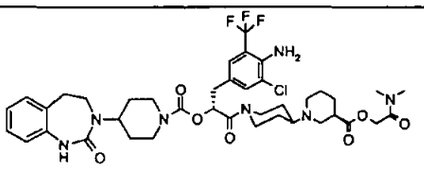
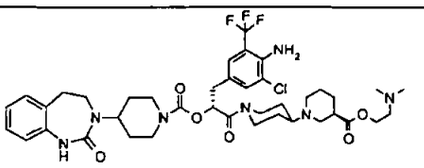
Nr.	Struktur
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	
(397)	
(398)	

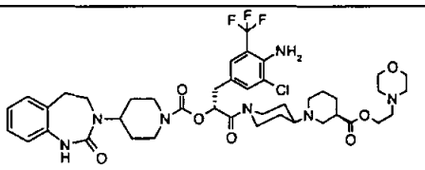
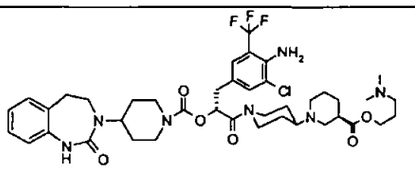
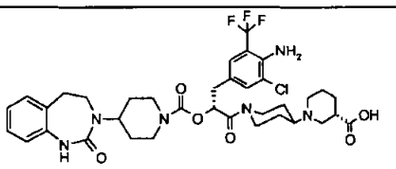
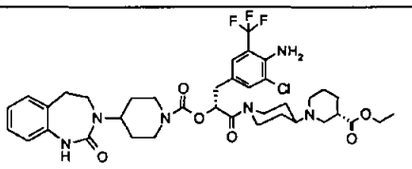
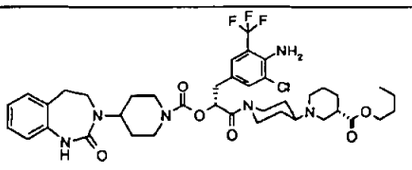
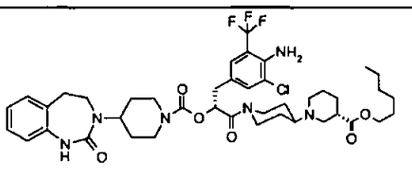
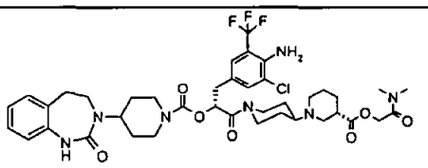
Nr.	Struktur
(399)	
(400)	
(401)	
(402)	
(403)	
(404)	
(405)	

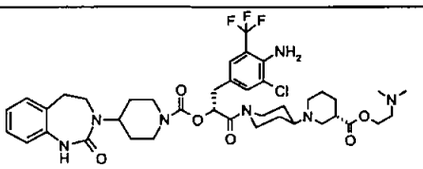
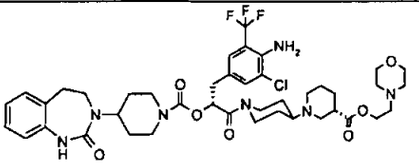
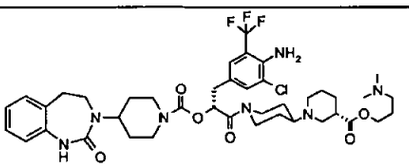
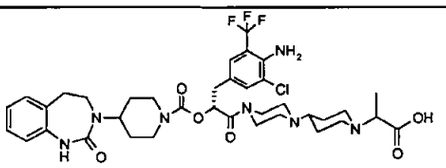
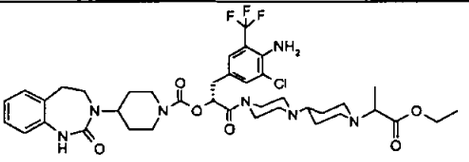
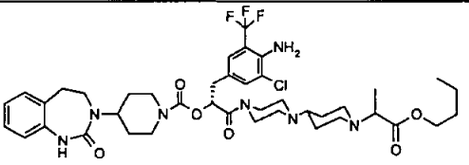
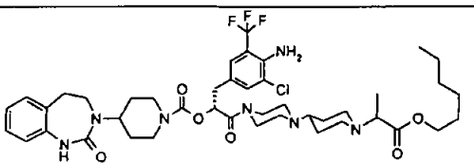
135

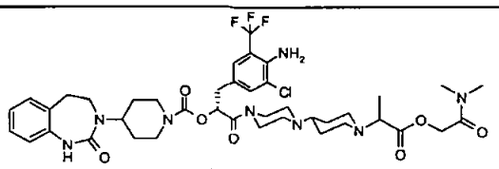
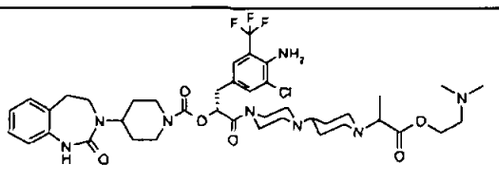
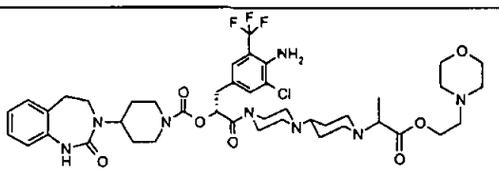
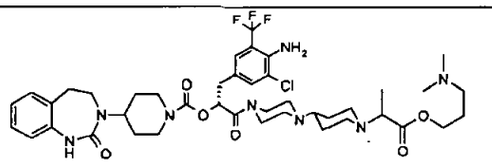
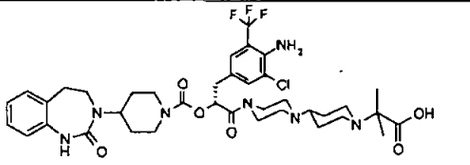
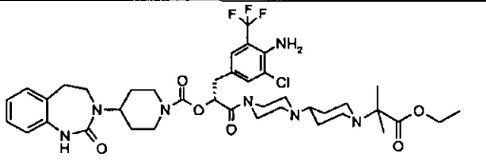
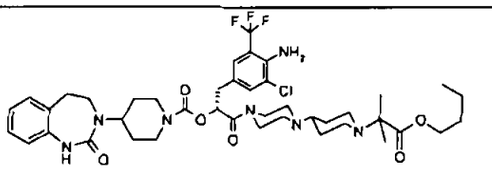
Nr.	Struktur
(406)	
(407)	
(408)	
(409)	
(410)	
(411)	
(412)	

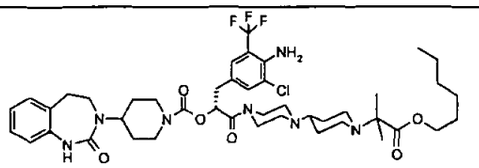
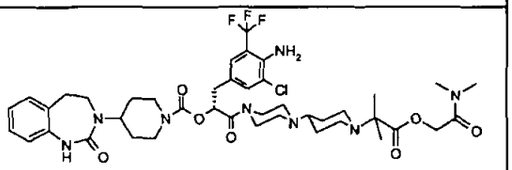
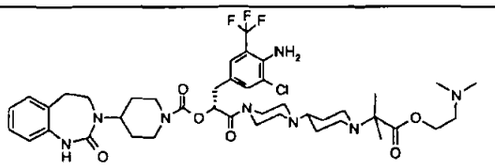
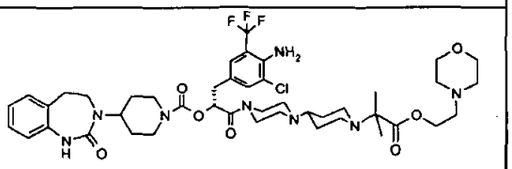
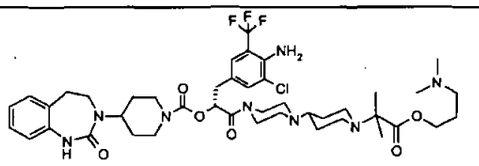
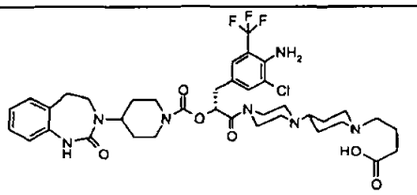
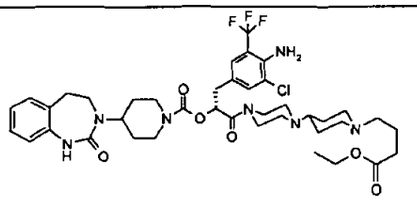
136

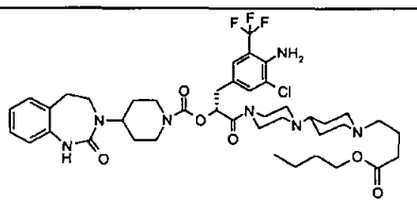
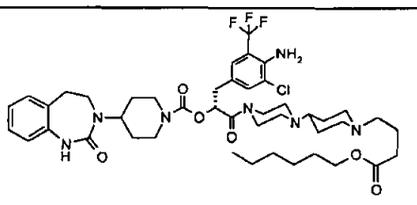
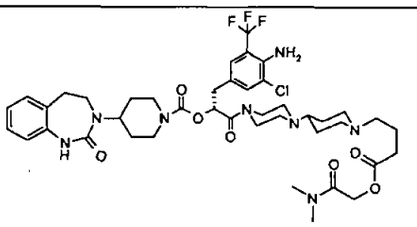
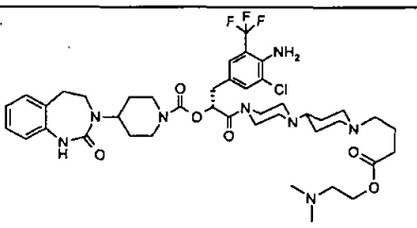
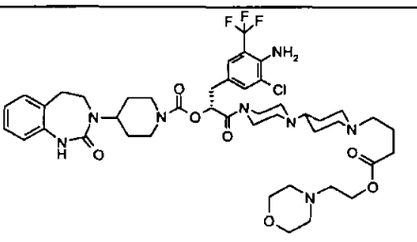
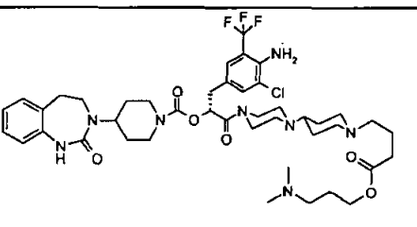
Nr.	Struktur
(413)	
(414)	
(415)	
(416)	
(417)	
(418)	
(419)	

Nr.	Struktur
(420)	
(421)	
(422)	
(423)	
(424)	
(425)	
(426)	

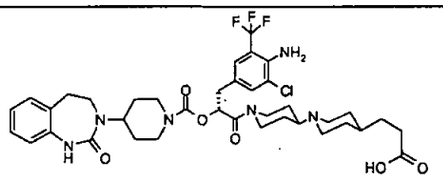
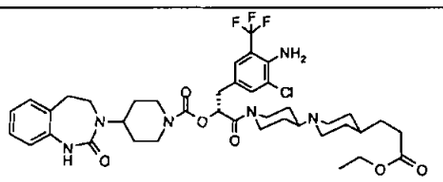
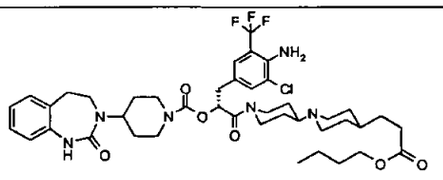
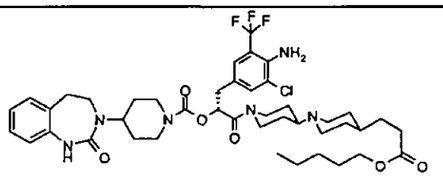
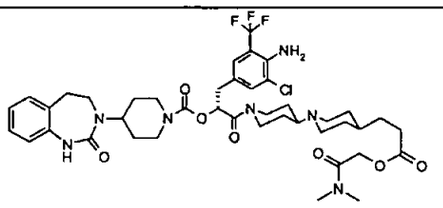
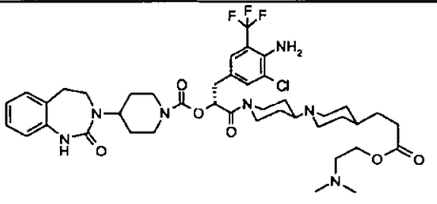
Nr.	Struktur
(427)	
(428)	
(429)	
(430)	
(431)	
(432)	
(433)	

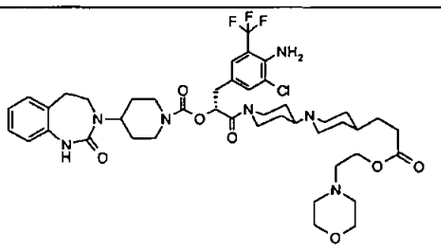
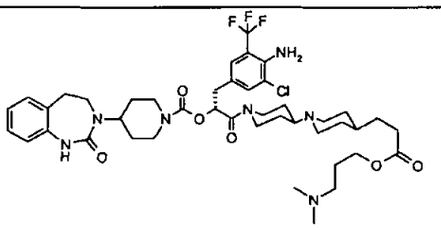
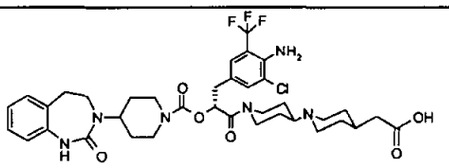
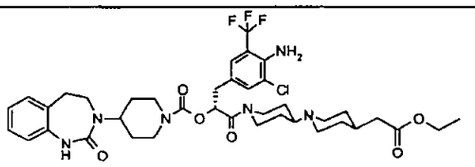
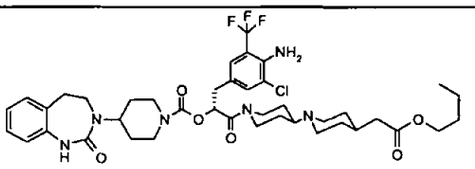
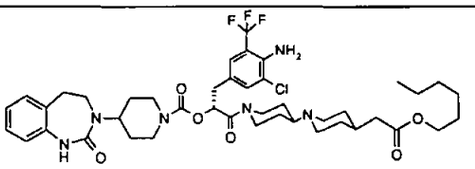
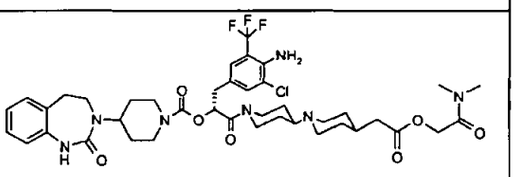
Nr.	Struktur
(434)	
(435)	
(436)	
(437)	
(438)	
(439)	
(440)	

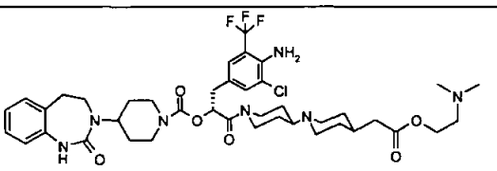
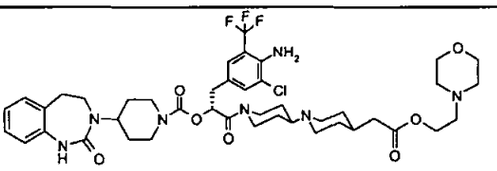
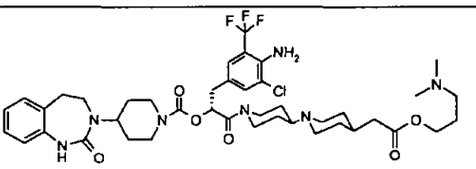
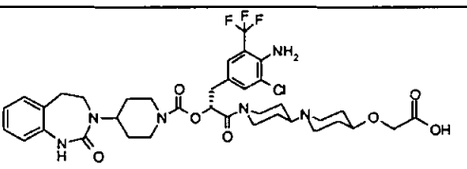
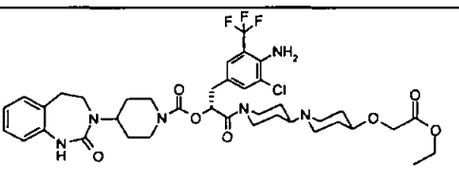
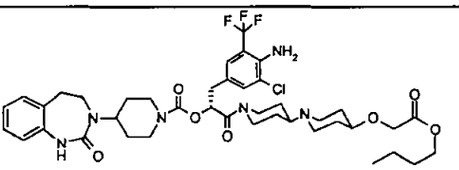
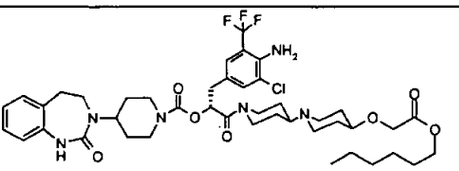
Nr.	Struktur
(441)	
(442)	
(443)	
(444)	
(445)	
(446)	
(447)	

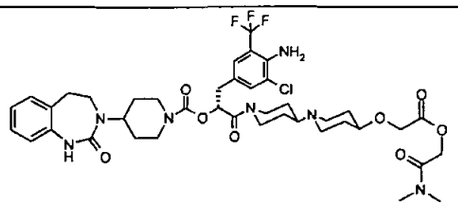
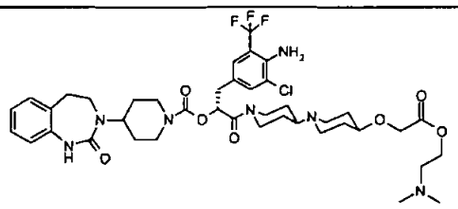
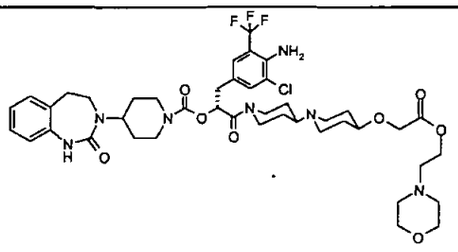
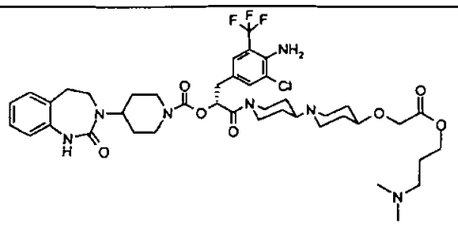
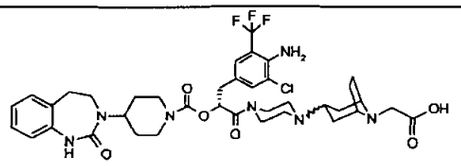
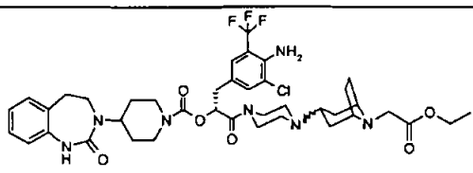
Nr.	Struktur
(448)	
(449)	
(450)	
(451)	
(452)	
(453)	

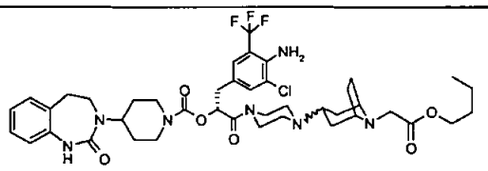
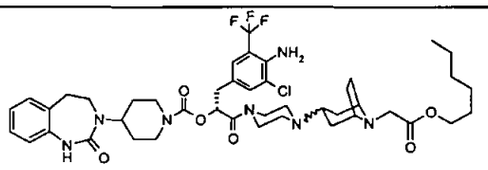
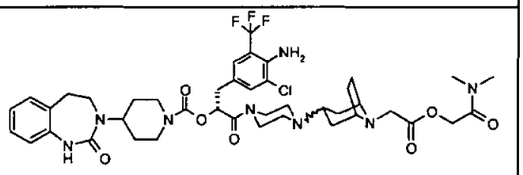
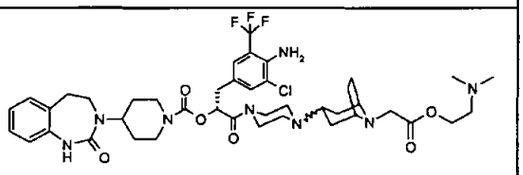
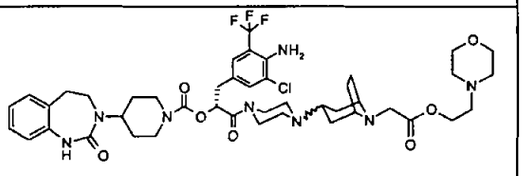
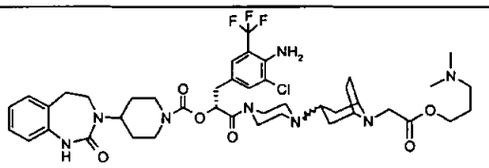
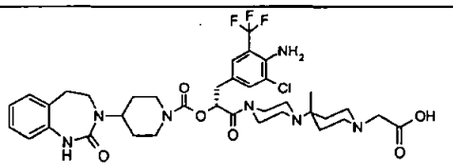
142

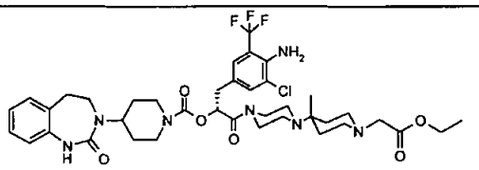
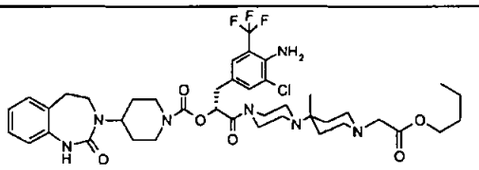
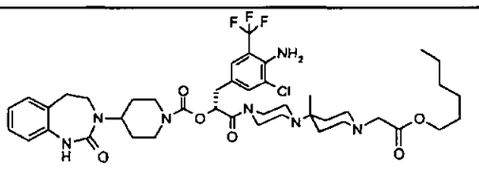
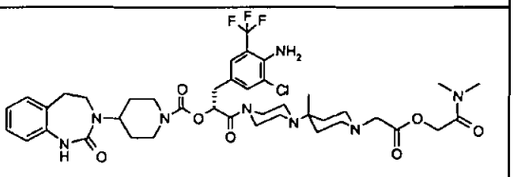
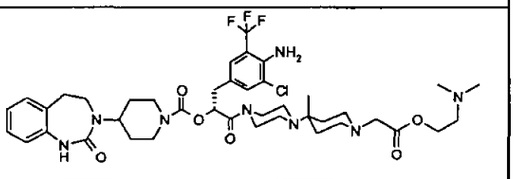
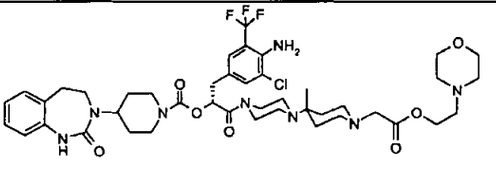
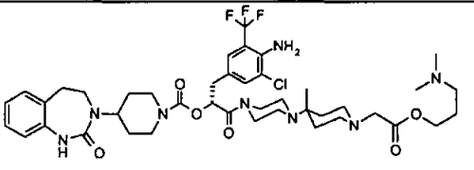
Nr.	Struktur
(454)	
(455)	
(456)	
(457)	
(458)	
(459)	

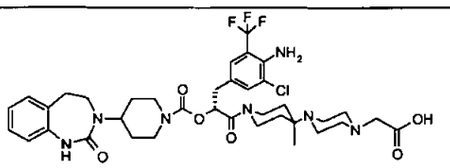
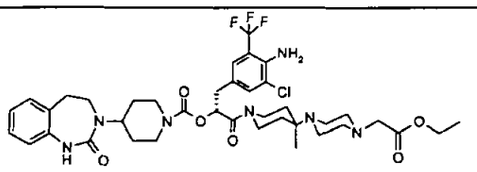
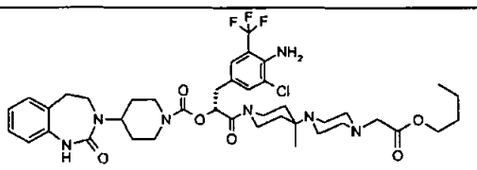
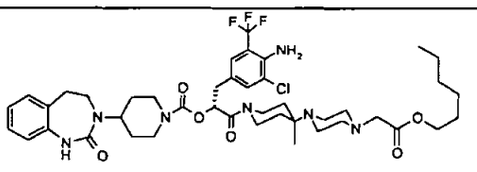
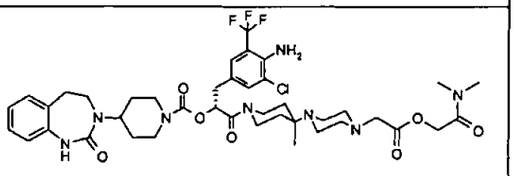
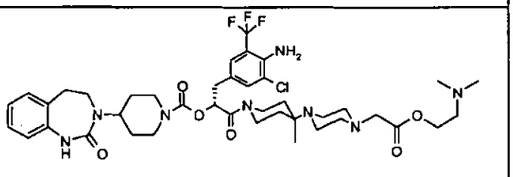
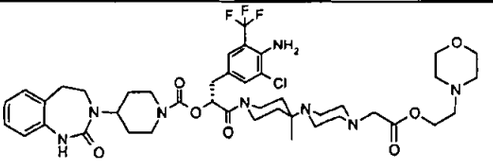
Nr.	Struktur
(460)	
(461)	
(462)	
(463)	
(464)	
(465)	
(466)	

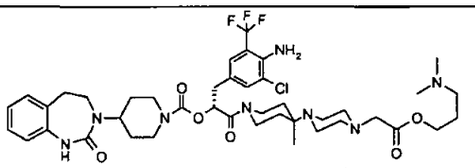
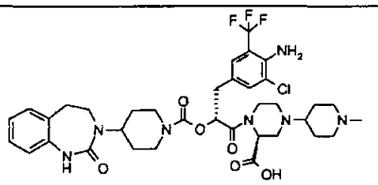
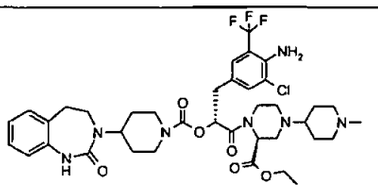
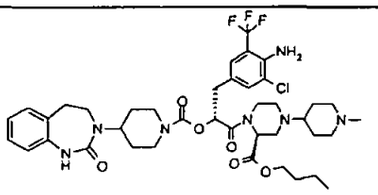
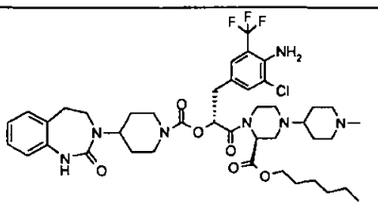
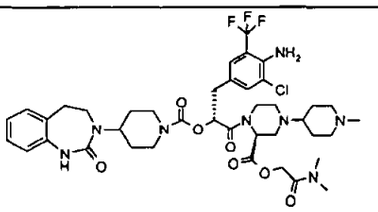
Nr.	Struktur
(467)	
(468)	
(469)	
(470)	
(471)	
(472)	
(473)	

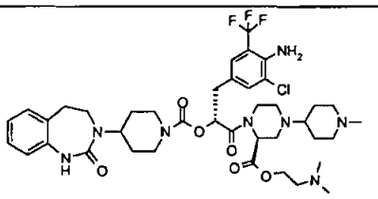
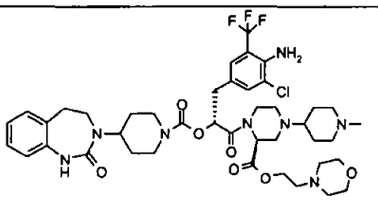
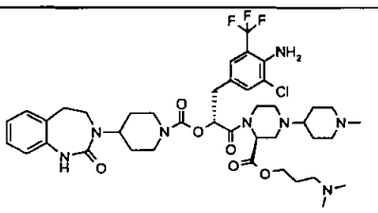
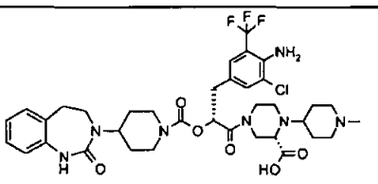
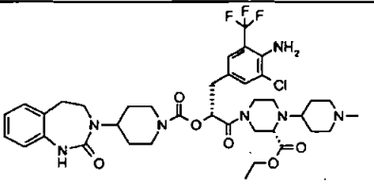
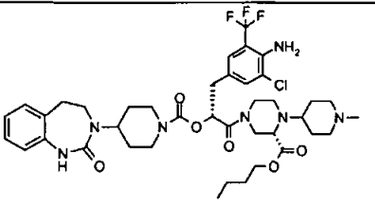
Nr.	Struktur
(474)	
(475)	
(476)	
(477)	
(478)	
(479)	

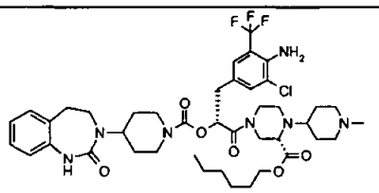
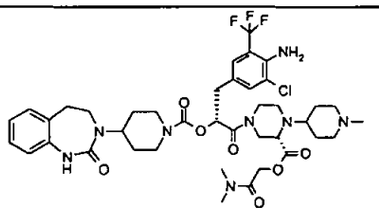
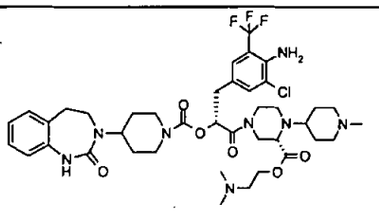
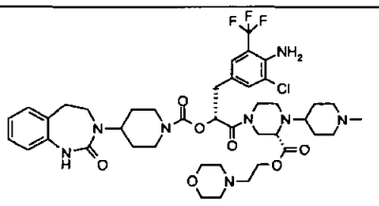
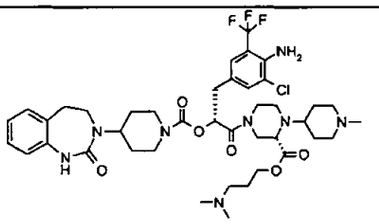
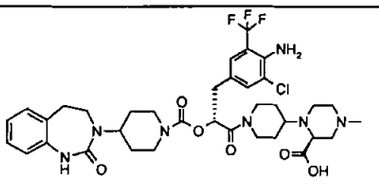
Nr.	Struktur
(480)	
(481)	
(482)	
(483)	
(484)	
(485)	
(486)	

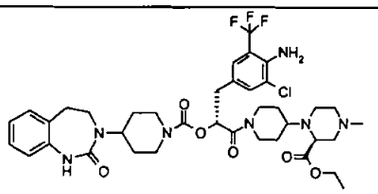
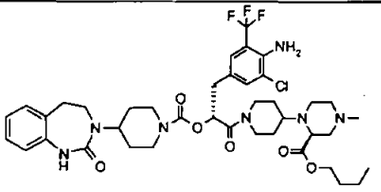
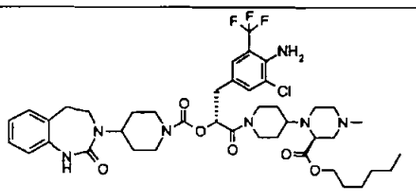
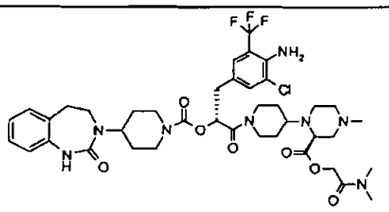
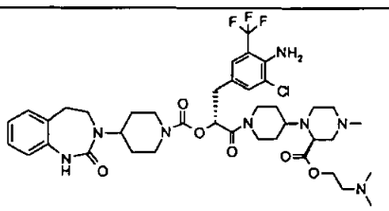
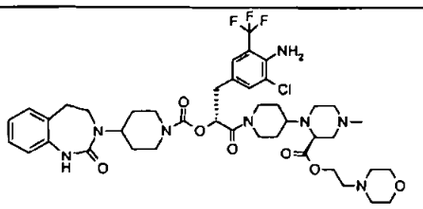
Nr.	Struktur
(487)	
(488)	
(489)	
(490)	
(491)	
(492)	
(493)	

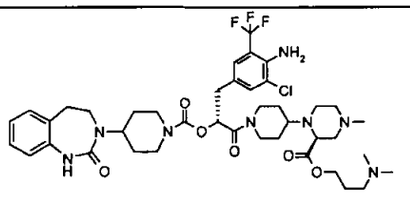
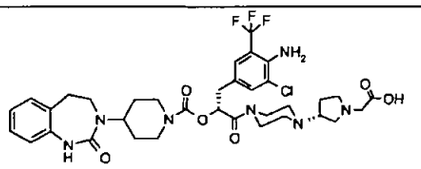
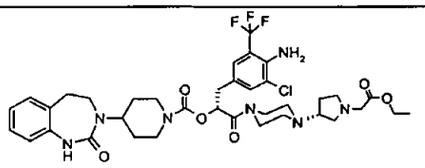
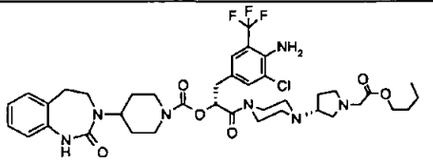
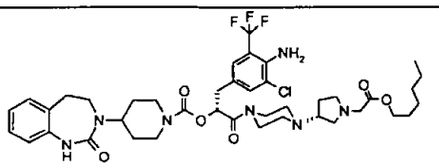
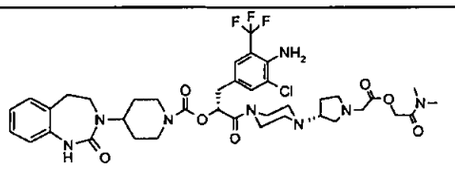
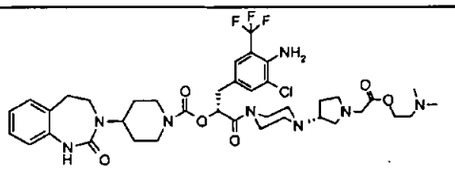
Nr.	Struktur
(494)	
(495)	
(496)	
(497)	
(498)	
(499)	
(500)	

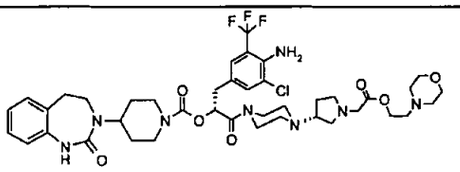
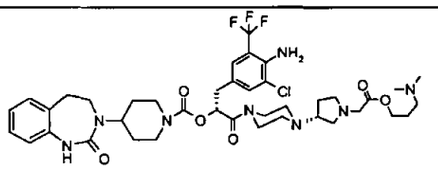
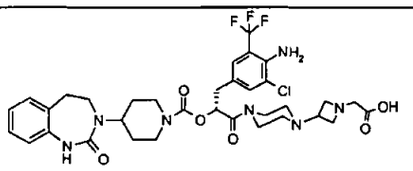
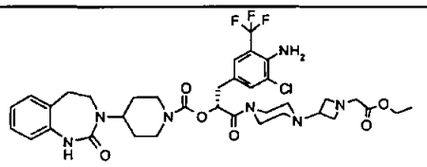
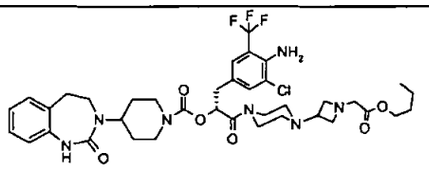
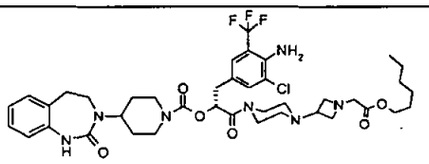
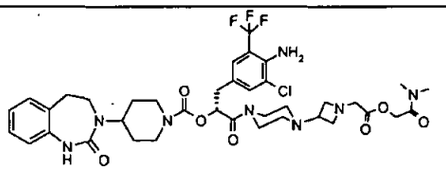
Nr.	Struktur
(501)	
(502)	
(503)	
(504)	
(505)	
(506)	

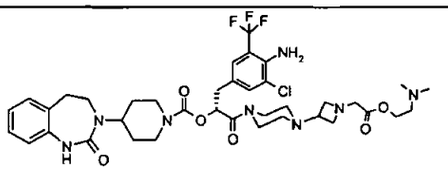
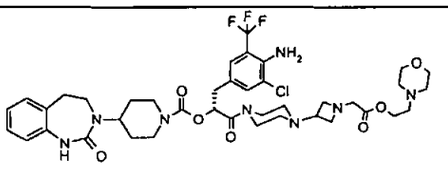
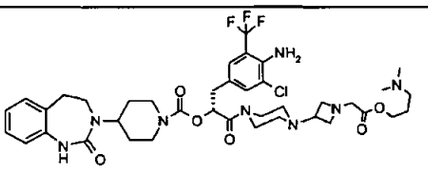
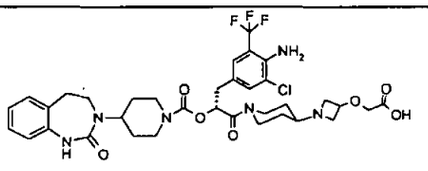
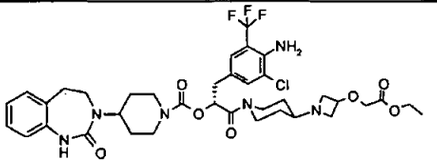
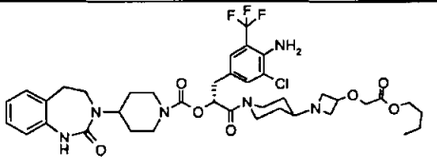
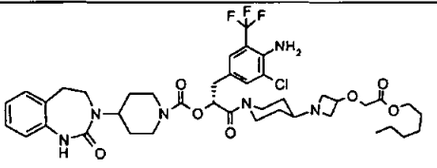
Nr.	Struktur
(507)	
(508)	
(509)	
(510)	
(511)	
(512)	

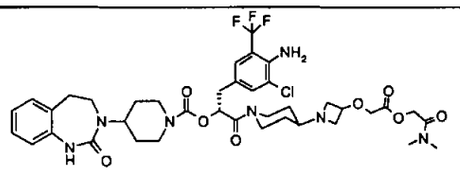
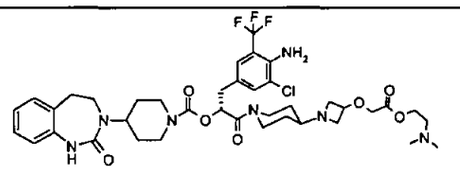
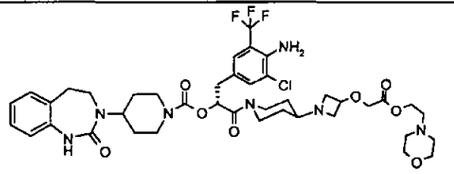
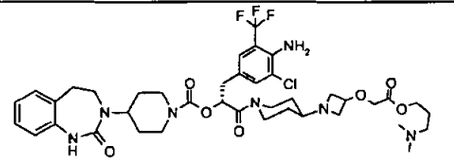
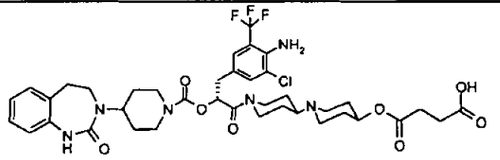
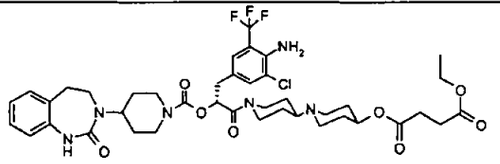
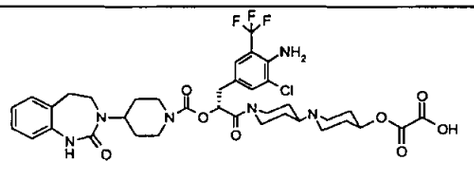
Nr.	Struktur
(513)	
(514)	
(515)	
(516)	
(517)	
(518)	

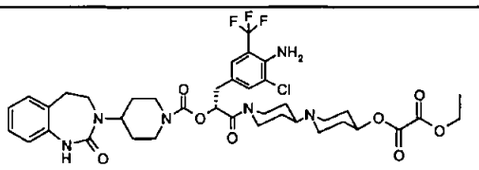
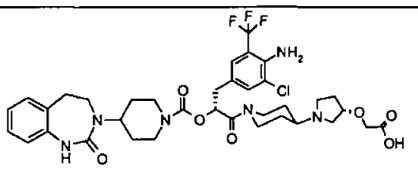
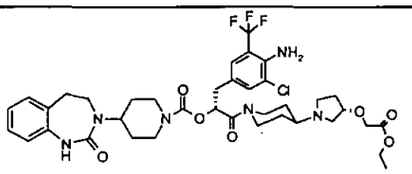
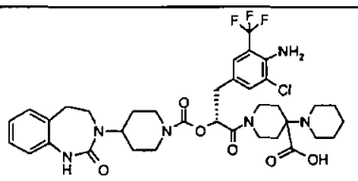
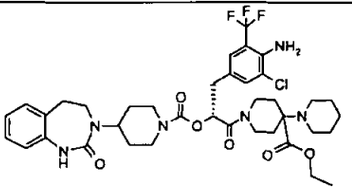
Nr.	Struktur
(519)	
(520)	
(521)	
(522)	
(523)	
(524)	

Nr.	Struktur
(525)	
(526)	
(527)	
(528)	
(529)	
(530)	
(531)	

Nr.	Struktur
(532)	
(533)	
(534)	
(535)	
(536)	
(537)	
(538)	

Nr.	Struktur
(539)	
(540)	
(541)	
(542)	
(543)	
(544)	
(545)	

Nr.	Struktur
(546)	
(547)	
(548)	
(549)	
(550)	
(551)	
(552)	

Nr.	Struktur
(553)	
(554)	
(555)	
(556)	
(557)	

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.

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten an einer Gruppe z.B. mehrere C_{1-6}-Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte im Fall von drei Substituenten C_{1-6}-Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal *n*-Propyl und einmal *tert*-Butyl bedeuten.

Im Rahmen dieser Anmeldung können bei der Definition von möglichen Substituenten, diese auch in Form einer Strukturformel dargestellt werden. Dabei wird, falls vorhanden, ein Stern (*) in der Strukturformel des Substituenten als der Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls verstanden.

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.

Unter dem Begriff "C_{1-3}-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden, unter dem Begriff "C_{1-6}-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{1-8}-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *iso*-Pentyl, *neo*-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc.

Unter dem Begriff "C_{1-3}-Alkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{2-4}-Alkylen" verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methylen, Ethylen, Ethan-1,1-diyl, Propylen, Propan-2,2-diyl, 1-Methylethylen, Butylen, 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propylen und Butylen alle denkbaren isomeren Formen der gleichen Kohlenstoffanzahl. So umfasst beispielsweise Propylen auch 1-Methylethylen und Butylen umfasst 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen.

Es sei weiterhin erwähnt, dass im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Begriffe "Alkylen" und "Alkylenyl" synonym verwendet werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder organischen Säuren wie beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonaten, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin u.a. vorliegen.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren – wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglykol- oder Methansulfonsäure

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sofern sie nur ein Chiralitätselement besitzen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (*R*)- oder (*S*)-Form gewonnen werden. Bevorzugt sind Verbindungen die als Racemate bzw. als (*R*)-Form vorliegen.

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 Enatiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

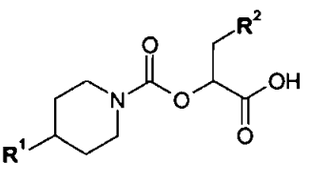
Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren – wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure

HERSTELLVERFAHREN

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:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel **V**



,

in der R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel **VI**

$$H\text{-}R^3\text{-}R^4 \quad ,$$

in der R^3 und R^4 wie eingangs definiert sind, wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom von R^3 erfolgt.
Vor Durchführung der Reaktion können in den Resten des Amins der Formel $H\text{-}R^3\text{-}R^4$ gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenen-

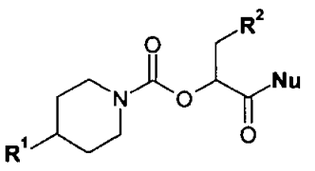
falls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach für den Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

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-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (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°C und +30°C, bevorzugt -20°C 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 Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel **V** und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel **VI** erfolgt im Eintopfverfahren unter Verwendung der voranstehend genannten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen –20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

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

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel **VII**



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

$$H\text{-}R^3\text{-}R^4$$

in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom des Amins R^3 erfolgt.

Vor Durchführung der Reaktion können in den Resten des Amins der allgemeinen Formel **VI** gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach für den 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

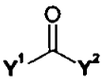
erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden 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.

Die als Ausgangsverbindungen benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel **V** sind durch Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel **VIII**

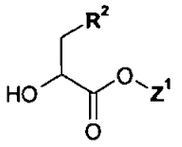


in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel **IX**



in der Y^1 und Y^2 nucleofuge Gruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel **X**

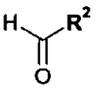


in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^1 eine Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, beispielsweise eine C_{1-6}-Alkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, wobei die Alkylgruppen linear oder verzweigt sein können und die Benzylgruppe durch ein oder zwei Methoxygruppen substituiert sein kann, erhältlich. Bevorzugt ist für Z^1 die Methyl-, Ethyl-, *tert*-Butyl oder Benzylgruppe. Vor Durchführung der Reaktion kann im Rest R^2 einer Verbindung der Formel (VI) gegebenenfalls vorhandene Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

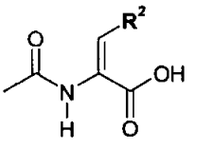
In einer ersten Stufe werden die Verbindungen der allgemeinen Formel **VIII** in einem Lösungsmittel, beispielsweise in Dichlormethan, THF, Pyridin oder deren Mischungen, bei einer Temperatur zwischen -20°C bis 50°C in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, mit den Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel **IX** zur Reaktion gebracht. Die dabei entstehende Zwischenstufe kann aufgereinigt oder ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.
Die Umsetzung dieser Zwischenstufen mit Verbindungen der allgemeinen Formel **X** erfolgt ebenfalls in einem der oben genannten Lösungsmittel, 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 **X** 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.

Die Ausgangsverbindungen der Formel **VIII** und **IX** sind entweder käuflich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

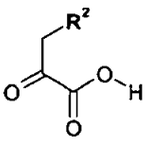
Ein Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel **X** besteht in der Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel **XI**



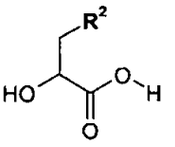
in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit *N*-Acetylglycin in Acetanhydrid als Lösungsmittel in Gegenwart von Alkaliacetat, bevorzugt Natrium- oder Kaliumacetat, bei geeigneter Temperatur, bevorzugt bei 80 bis 130°C.
Die primär entstehenden Azlactone werden ohne Isolierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **XII**



in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, hydrolysiert. Durch weitere Umsetzung in Gegenwart von wässrigen Mineralsäuren, wie beispielsweise Schwefel-, Phosphor- oder Chlorwasserstoffsäure, bevorzugt jedoch von Chlorwasserstoffsäure, werden Verbindungen der allgemeinen Formel **XIII**



in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, erhalten.
Diese werden dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der allgemeinen Formel **XIV**



in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, überführt.
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 **XIV** in enantiomerenreiner Form isoliert werden. Die weitere Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel **XIV** zu Verbindungen der allgemeinen Formel **X** 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.

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-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 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-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe 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.

INDIKATIONSGEBIETE

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-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo, pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene Arthritis), generalisierter Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, COPD, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, chronische Schmerzerkrankungen, wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien durch Gewebetrauma induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, temporomandibuläre Dysfunktionen, CRPS (complex regional pain syndrome), Rückenschmerzen, und viszerale Erkrankungen, wie z.B. irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome. 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 und Kastraten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS) und zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

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.

CGRP wird von sensorischen Nerven freigesetzt, beispielsweise vom Nervus Trigeminus, der einen Teil der Gesichtshaut innerviert. Es wurde bereits gezeigt, daß die Reizung des Trigeminalganglions bei Menschen zu einer Erhöhung des CGRP Plasmaspiegels führt und Gesichtsröte hervorruft ([4]: P.J. Goadsby et al., Annals of Neurology, Vol. 23, No. 2, 1988, 193-196,).

Zum Nachweis, dass mit Hilfe von CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel I Hitzewallungen erfolgreich behandelt werden können, wurde eine erhöhte Freisetzung von endogenem CGRP bei Marmosets durch Stimulierung des Trigeminusganglions herbeigeführt, was zu einer erhöhten Durchblutung der Hautgefäße führte. Die Wirksamkeit wurde durch Bestimmung derjenigen i.v.-applizierten Dosis charakterisiert, welche die durch endogenes CGRP hervorgerufene, erhöhte Durchblutung der Gesichtshaut um 50% reduziert. Eine detaillierte Methodenbeschreibung ist in der europäischen Patentschrift EP 1 207 884 B1 offenbart.

Die erfindungsgemäßen CGRP-Antagonisten sind weiterhin aktiv in einem Model für viszerale Schmerzen in Nagetieren. In diesem Model wird eine Überempfindlichkeit des viszeralen Systems durch Reizung des Darms mittels der Einträufelung chemischer Stoffe wie z.B. Butyrat, Trinitrobenzensulfonsäure oder Essigsäure erreicht. Die Überempfindlichkeit des Darms wird z.B. über die Anzahl von abdominalen Kontraktionen ermittelt. Diese entstehen nach Dehnung eines in den Darm eingeführten Ballons und sind in einem überempfindlichen Darm erhöht (Bourdu et al., Gastroenterology 2005, 128, 1996-2008; Diop et al., J. Phamacol. Exp. Ther. 2002, 302, 1013-1022; Plourde et al. Am. J. Physiol. 1997, 273, G191-G196).

Weil die Substanzen die Darmüberempfindlichkeit in dem beschriebenen Modell rückgängig machen, können die erfindungsgemäßen CGRP-Antagonisten für die Behandlung von IBS (irritable bowel syndrome, Reizdarm) eingesetzt werden.

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.

KOMBINATIONEN

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, 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, Acetaminophen (Paracetamol), 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, Valdecoxib, Parecoxib, Etoricoxib und Celecoxib, in Betracht sowie Substanzen, die frühere oder spätere Schritte in der Prostaglandin-Synthese inhibieren oder Prostaglandinrezeptor Antagonisten wie z.B. EP2-Rezeptor Antagonisten und IP-Rezeptor Antagonisten.

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

Außerdem können CGRP-Antagonisten mit Vanilloid-Rezeptor Antagonisten, wie z.B. VR-1 Antagonisten, Glutamatrezeptor Antagonisten, wie z.B. mGlu5-Rezeptor Antagonisten, mGlu1-Rezeptor Antagonisten, iGlu5-Rezeptor Antagonisten, AMPA-Rezeptor Antagonisten, Purinrezeptor Blockern, wie z.B. P2X3 Antagonisten, NO-Synthase Inhibitoren, wie z.B. iNOS Inhibitoren, Calciumkanal-Blockern, wie z.B. PQ-typ Blockern, N-typ Blockern, Kaliumkanalöffnern, wie z.B. KCNQ Kanalöffnern, Natriumkanal Blockern, wie z.B. PN3 Kanal Blockern, NMDA-Rezeptor Antagonisten, Acid-sensing Ionenkanal Antagonisten, wie z.B. ASIC3 Antagonisten, Bradykinin Rezeptor Antagonisten wie z.B. B1-Rezeptor Antagonisten, Cannabinoid-Rezeptoren Agonisten, wie z.B. CB2 Agonisten, CB1 Agonisten, Somatostatin-Rezeptor Agonisten, wie z.B. sst2 Rezeptor Agonisten gegeben 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.

DARREICHUNGSFORMEN

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intraartikulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, topisch, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-

formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder Inhalationspulver oder -aerosole. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0.1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0.5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den voranstehend angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen.

Die orale Gabe kann in Form einer Tablette, als Pulver, als Pulver in einer Kapsel (z.B. Hartgelatinekapsel), als Lösung oder Suspension erfolgen. Im Fall einer inhalativen Gabe kann die Wirkstoffkombination als Pulver, als wässrige oder wässrig-ethanolische Lösung oder mittels einer Treibgasformulierung erfolgen.

Bevorzugt sind deshalb pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I gemäß der obigen bevorzugten Ausführungsformen.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel I oral verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die

Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein Geschmack verbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie *p*-Hydroxybenzoate, enthalten.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit verwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den

oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Ebenfalls bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel I inhalativ verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Hierzu müssen die Verbindungen der Formel I in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht, die gegebenenfalls im Gemisch mit gebräuchlichen physiologisch verträglichen Hilfsstoffen vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfasst. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

Inhalationspulver

Sind die Verbindungen der Formel I im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Treibgashaltige Inhalationsaerosole

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können I im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die

zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1, 1, 1, 2-Tetrafluorethan), TG227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben. Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Co-Solventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Treibgasfreie Inhalationslösungen

Die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel I erfolgt bevorzugt zur Herstellung von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Die Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Den im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen können Cosolventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien. Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine. Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration.

EXPERIMENTELLER TEIL

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel ^{1}H-NMR und Massenspektren vor.
Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Polygram-Kieselgel ermittelten Rf-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram SIL G/UV254 (beschichtet mit 0.2 mm Kieselgel) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Artikel-Nr. 805 021) erhoben.
Die unter der Bezeichnung Polygram-Alox ermittelten Rf-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram Alox N/UV254 (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 angegebenen Konzentrationen.
Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX™, 35-70 µm) verwendet.
Zu chromatographischen Reinigungen wird Aluminiumoxid (Alox) der Firma ICN Biomedicals (Eschwege, Artikelnummer 02090) verwendet. Gemäss Herstellerangaben wird vor Verwendung die benötigte Aktivitätsstufe (Aktivitätsstufe II-III) erzeugt.
Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Methode A:
Analytische Säule: Merck Chromolith Speed ROD, RP18e; 4.6 x 50 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.5 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Zeit [min]	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	90	10
4.5	10	90

Zeit [min]	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
5	10	90
5.5	90	10

Methode B:

Analytische Säule: 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

Zeit [min]	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4.5	10	90
5.0	10	90
5.5	90	10

Methode C:

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

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

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden. Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

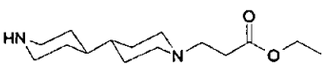
In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Boc	*tert*-Butoxycarbonyl
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DIPE	Diisopropylether
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
min	Minute
MeOH	Methanol
MTBE	Methyl-*tert*-Butylether
NaOH	Natriumhydroxid
PE	Petrolether
RT	Raumtemperatur
TBTU	2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Im Folgenden wird die Herstellung von Ausgangsverbindungen beschrieben:

Amin 1

3-[4,4']Bipiperidinyl-1-yl-propionsäureethylester



A1a) 1'-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 10.0 g (37.3 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 100 mL EtOH wurden 4.4 mL (40.6 mmol) Acrylsäureethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 1 mL (9.2 mmol) Acrylsäureethylester zugegeben, 1 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT belassen. Man entfernte i.vac. das Lösungsmittel und setzte das Rohprodukt ohne Reinigung weiter um.

Ausbeute: 14.0 g (100% der Theorie)

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

A1b) 3-[4,4']Bipiperidinyl-1-yl-propionsäureethylester

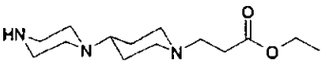
Zu einer Lösung von 14.0 g des Rohproduktes aus Beispiel A1a in 250 mL DCM wurden 28 mL TFA zugetropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 200 mL DCM auf und gab diese Lösung portionenweise zu einer Lösung von 20 g Na_2CO_3 in 120 mL Wasser. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand getrocknet und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 8.8 g (88% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 269$

Amin 2

3-(4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-propionsäureethylester



A2a) 3-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propionsäureethylester

Zu einer Lösung von 11.7 g (44.9 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin in 120 mL trockenem EtOH wurden 5.5 mL (50.8 mmol) Acrylsäureethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei RT gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel i.vac. und trocknete den Rückstand 1 h im Ölpumpenvakuum. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 16.5 g (99% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 360$

A2b) 3-(4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-propionsäureethylester

Eine Suspension von 16.5 g des Rohproduktes aus Beispiel A2a und 1.6 g 10 % Pd/C in 200 mL EtOH und wurde 4 h bei 50°C und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat auf ca. 120 mL eingeengt und mit 72 mL ethanolischer HCl (1.3 M) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und i.vac. getrocknet.

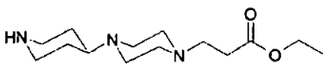
Das Produkt wurde als Bis-Hydrochlorid Salz erhalten.

Ausbeute: 12.6 g (83% der Theorie)

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

Amin 3

3-(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-propionsäureethylester



A3a) 3-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionsäureethylester

Zu einer Lösung von 11.0 g (33.2 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid Salz) in 40 mL EtOH wurden 12.5 mL (73.0 mmol) Ethyldiisopropylamin und 5.0 mL (46.1 mmol) Acrylsäureethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf 90°C (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/EtOH/NH_3 100:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.8 g (56% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 360$

R_f = 0.64 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:9:1)

A3b) 3-(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-propionsäureethylester

Eine Suspension von 5.13 g (14.3 mmol) 3-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propionsäureethylester und 1.0 g 10% Pd/C in 100 mL EtOH wurde 2 h bei 50°C und 50

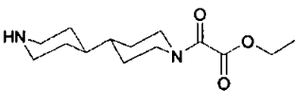
psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Das ölige Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.6 g (93% der Theorie)

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

Amin 4

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



A4a) 1'-Ethoxyoxalyl-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.0 g (14.9 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 2.15 mL (15.4 mmol) Triethylamin in 80 mL DCM wurden 1.68 mL (15.0 mmol) Chlor-oxo-essigsäureethylester zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die Lösung über Kieselgel filtriert und i.vac. eingeengt.

Ausbeute: 3.1 g (57% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 386$

A4b) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-oxo-essigsäureethylester

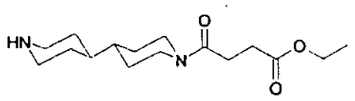
Zu einer Lösung von 3.1 g (8.36 mmol) 1'-Ethoxyoxalyl-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 40 mL DCM wurden 5.0 mL TFA zugetropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 50 mL DCM auf und gab diese Lösung portionenweise zu einer eiskalten Lösung von 4.0 g Na_2CO_3 in 20 mL Wasser. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Produkt als Öl erhalten, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 2.3 g (84% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 269$

Amin 5

4-[4,4']Bipiperidinyl-1-yl-4-oxo-buttersäureethylester



A5a) 1'-(3-Carboxy-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 10.0 g (37.3 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 100 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 4.1 g (40.7 mmol) Bernsteinsäureanhydrid in 50 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 2.0 g (19.9 mmol) Bernsteinsäureanhydrid zugegeben, 4 h bei 50°C und über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 200 mL 7.5% K_2CO_3-Lösung und wusch die wässrige Phase mit 200 mL EtOAc. Die organische Phase wurde mit 200 mL 7.5% K_2CO_3-Lösung extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen mit Zitronensäure sauer gestellt. Man extrahierte erschöpfend mit EtOAc und engte die vereinigen organischen Phasen i.vac. ein.

Ausbeute: 11.7 g (85% der Theorie)

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

A5b) 4-[4,4']Bipiperidinyl-1-yl-4-oxo-buttersäureethylester

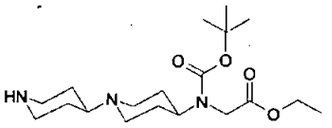
Eine Lösung von 11.7 g (31.7 mmol) 1'-(3-Carboxy-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 250 mL ethanolischer HCl (1.25 M) wurde über Nacht bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das Lösungsmittel und erhielt das Produkt als Hydrochlorid-Salz, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 4.3 g (46% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 297$

Amin 6

([1,4']Bipiperidinyl-4-yl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-essigsäureethylester



A6a) (1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

Eine Lösung von 5.0 g (25.0 mmol) Piperidin-4-yl-carbaminsäure-*tert*-butylester und 4.46 mL (25.0 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on in 150 mL THF wurde mit AcOH auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und dann unter Eiskühlung portionenweise mit 5.61 g (26.5 mmol) $NaBH(OAc)_3$ innerhalb von 3 h versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT nachgerührt, dann mit 500 mL 30% K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt, 1 h bei RT nachgerührt, dreimal mit je 100 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: 7.0 g (75% der Theorie)

A6b) 1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-ylamin

Eine Lösung von 7.0 g (18.7 mmol) (1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester und 14.3 mL (185 mmol) TFA in 80 mL DCM wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 200 mL 30% K_2CO_3-Lösung und extrahierte mit dreimal mit je 100 mL EtOAc, wobei der erste 100 mL-Extrakt verworfen wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5.1 g (100% der Theorie)

A6c) (1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-ylamino)-essigsäureethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.8 g (6.58 mmol) 1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-ylamin, 2.69 mL (13.0 mmol) Oxo-essigsäureethylester (eingesetzt als 50% Lösung in Toluol) und 1 mL (17.45 mmol) AcOH in 250 mL THF wurden portionenweise 2.79 g (13.17 mmol) $NaBH(OAc)_3$ gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in EtOAc auf, wusch die organische Phase mit gesättigter K_2CO_3-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das organische Lösungsmittel (Acetonitril)

i.vac. entfernt, der wässrige Rückstand erschöpfend mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das Produkt als gelbes Öl.

Ausbeute: 1.25 g (53% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 360$

R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

A6d) [(1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-*tert*-butoxycarbonyl-amino]-essigsäureethylester

Zu einer Lösung von 1.20 g (3.34 mmol) (1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-ylamino)-essigsäureethylester in 15 mL DCM wurden 3.34 mL (30.0 mmol) Triethylamin zugetropft und dann portionenweise mit 0.73 g (3.34 mmol) Boc-Anhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 70 h bei RT gerührt und dann i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, mit 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen und über Na_2CO_3 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.3 g (85% der Theorie)

A6e) ([1,4']Bipiperidinyl-4-yl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-essigsäureethylester

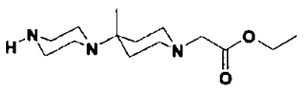
Eine Suspension von 1.30 g (2.83 mmol) [(1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-*tert*-butoxycarbonyl-amino]-essigsäureethylester und 0.16 g 10% Pd/C in 25 mL EtOH wurde 5 h bei 50°C und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 1.00 g (96% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 370$

Amin 7

(4-Methyl-4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester



187

A7a) 1-Benzyl-4-piperazin-1-yl-piperidin-4-carbonitril

Eine Mischung aus 11.0 g (49.8 mmol) 1-Benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-carbonitril und 22.0 g (255 mmol) Piperazin in 200 mL MeOH wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, das Filtrat i.vac. eingeengt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, erschöpfend mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, DCM/MeOH 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.38 g (16% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 285$

R_f = 0.37 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

A7b) 1-(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin

Zu 2.37 g (7.92 mmol) 1-Benzyl-4-piperazin-1-yl-piperidin-4-carbonitril in 100 mL trockenem THF wurden bei RT 15 mL Methylmagnesiumchlorid-Lösung (45 mmol, 3 M in THF) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h gerührt. Man versetzte mit gesättigter NH_4Cl-Lösung, rührte 10 min nach, wusch die wässrige Phase mit EtOAc, versetzte mit 4 M NaOH-Lösung bis zur alkalischen Reaktion, extrahierte erschöpfend mit DCM und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.64 g (30% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 274$

A7c) 4-(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu 1.63 g (5.66 mmol) 1-(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin in 50 mL THF wurden 1.35 g (6.00 mmol) Boc-Anhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde i.vac. zur Trockene eingeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.10 g (100% der Theorie)

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

A7d) 4-(4-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butyl-ester

Eine Suspension von 2.28 g (5.62 mmol) 4-(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 300 mg 10% Pd/C in 50 mL MeOH wurde 3 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden 0.47

mL konz. HCl zugegeben und weitere 3 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.54 g (86% der Theorie)

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

A7e) 4-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Eine Mischung von 1.53 g (4.78 mmol) 4-(4-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butyl-ester und 1.1 mL (5.55 mmol) Oxo-essigsäureethylester (50% in Toluol) in 50 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt, portionsweise mit 1.25 g (5.90 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und nach Entfernen des Kältebades über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 10 mL 20% $NaHCO_3$-Lösung, extrahierte erschöpfend mit EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, DCM/EtOH 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.47 g (27% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 370$

A7f) (4-Methyl-4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester

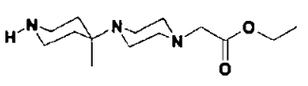
Zu 0.46 g (1.25 mmol) 4-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 5 mL DCM wurden bei 0°C 2 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Dieses wurde i.vac. eingeengt und das Rohprodukt, welches als Bis-trifluoracetat-Salz anfiel, ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.65 g (100% der Theorie)

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

Amin 8

[4-(4-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäureethylester

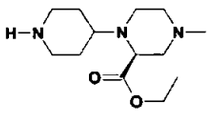


A8a) [4-(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäureethylester
Hergestellt analog Beispiel A7e aus 0.62 g (2.27 mmol) 1-(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (Beispiel A7b) und 0.55 mL (2.77 mmol) Oxo-essigsäureethylester (50% in Toluol). Das Rohprodukt wurde chromatographisch (Alox, Gradient PE/EtOAc 2:1 zu 1:1) gereinigt.
Ausbeute: 0.45 g (50% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 360
R_f = 0.56 (Polygram-Alox, PE/EtOAc 1:1)

A8b) [4-(4-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäureethylester
Eine Suspension von 0.44 g (1.10 mmol) [4-(1-Benzyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäureethylester und 100 mg 10% Pd/C in 20 mL EtOH wurde 12 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 0.29 g (97% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 270

Amin 9

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



A9a) (S)-Piperazin-1,2,4-tricarbonsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester-2-ethylester
Zu einer auf 0°C gekühlten Mischung aus 12.2 g (32.8 mmol) (S)-Piperazin-1,2,4-tricarbonsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester und 30 mL EtOH in 150 mL THF wurden 11.2 g (34.9 mmol) TBTU und 5.5 mL (39.6 mmol) Triethylamin zugegeben, weitere 30 min bei dieser Temperatur und anschließend 68 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 600 mL Diethylether gegeben, mit 200 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt, die wässrige Phase abgetrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 4:1 zu 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 11.35 g (88% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 393$

R_f = 0.38 (Polygram-Kieselgel, PE/EtOAc 3:1)

A9b) (S)-Piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-ethylester

Zu einer auf 0°C gekühlten Mischung von 3.27 g (8.33 mmol) (S)-Piperazin-1,2,4-tricarbonsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester-2-ethylester und 30 mL DCM wurden 10 mL TFA zugegeben, 10 min unter Eiskühlung und 2 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. bei 30°C ein, nahm den Rückstand erneut in EtOAc auf und engte erneut i.vac. ein. Das Rohprodukt, welches als Trifluoracetat-Salz anfiel, wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

A9c) (S)-4-Methyl-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-ethylester

Zu einer Mischung aus 4.4 g des Rohproduktes aus A9b) und 1.2 mL (16.0 mmol) Formaldehyd (37% in Wasser) in 80 mL THF wurden 1.00 g (12.2 mmol) NaOAc und 10 g Molsieb A3 zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Nach Kühlen auf 0°C wurde portionenweise mit 3.39 g (16.0 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt, 30 min bei dieser Temperatur und 68 h bei RT gerührt. Man filtrierte von unlöslichen Bestandteilen ab, gab zum Filtrat gesättigte K_2CO_3-Lösung, rührte 15 min, versetzte mit EtOAc, trennte die organische Phase ab und trocknete diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, PE/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.04 g (81% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 307$

R_f = 0.73 (Polygram-Alox, PE/EtOAc 1:1)

A9d) (S)-4-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester

Eine Suspension von 2.04 (6.66 mmol) (S)-4-Methyl-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-ethylester und 200 mg 10% Pd/C in 100 mL EtOH wurde bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck 6 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.vac. zur Trockene eingeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.06 g (92% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 173$

A9e) (S)-1-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure-ethylester

Eine Mischung von 0.90 g (5.23 mmol) (S)-4-Methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester und 1.20 g (6.02 mmol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 20 mL EtOH wurde mit 50 µL Ameisensäure und 3 g Molsieb A3 versetzt und das Reaktionsgemisch 66 h bei RT belassen. Man filtrierte das Molsieb ab, versetzte mit 100 mg 10% Pd/C und hydrierte bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck 4 h. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/EtOH 98:2 zu 75:25) gereinigt.

Ausbeute: 0.35 g (19% der Theorie)

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

R_f = 0.5 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 50:1)

A9f) (S)-4-Methyl-1-piperidin-4-yl-piperazin-2-carbonsäureethylester

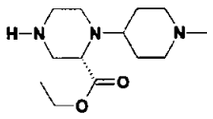
Eine Mischung von 0.34 g (0.96 mmol) (S)-1-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure-ethylester in 6 mL ethanolischer HCl (1.25 M) wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Produkt fiel als Tris-Hydrochlorid-Salz an.

Ausbeute: 0.33 g (95% der Theorie)

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

Amin 10

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



A10a) (S)-Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl-ester-3-ethylester

Eine Suspension von 4.00 g (10.2 mmol) (S)-Piperazin-1,2,4-tricarbonsäure-1-benzyl-ester-4-*tert*-butylester-2-ethylester (Beispiel A9a) und 200 mg 10% Pd/C in 100 mL EtOH wurde 2 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.vac. eingeengt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.61 g (98% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 259$

A10b) (S)-4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester

Eine Mischung aus 2.65 g (10.05 mmol) (S)-Piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester und 1.36 mL (11.06 mmol) 1-Methyl-piperidin-4-on in 100 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt. Nach Kühlen auf 0°C wurden portionenweise 3.00 g (14.16 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde mit weiteren 1.00 g (4.72 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 0.3 mL AcOH versetzt und erneut 48 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 40 mL gesättigter K_2CO_3-Lösung, rührte 15 min, extrahierte erschöpfend mit EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, DCM/EtOH 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.93 g (53% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 356$

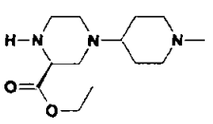
A10c) (S)-1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

Eine Mischung aus 1.88 (5.18 mmol) (S)-4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-ethylester, 3 mL EtOH und 15 mL ethanolische HCl (1.25 M) wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Produkt fiel als Bis-Hydrochlorid-Salz an.

Ausbeute: 1.35 g (79% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 256$

Amin 11

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



A11a) (S)-4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-ethylester

Eine Mischung von 4.20 g (10.13 mmol) (S)-Piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-ethylester (Beispiel A9b, eingesetzt als Trifluoracetat-Salz) und 1.37 mL 1-Methyl-piperidin-4-on in 100 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt. Nach Kühlen auf 0°C wurden portionenweise 3.00 g (14.16 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 40 mL gesättigter K_2CO_3-Lösung, rührte weitere 15 min, extrahierte erschöpfend mit EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, DCM/EtOH 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.17 g (55% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 390$

R_f = 0.43 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 50:1)

A11b) (S)-4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

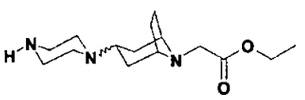
Eine Suspension von 2.15 g (5.52 mmol) (S)-4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-ethylester und 100 mg 10% Pd/C in 50 mL EtOH wurde 2 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.35 g (96% der Theorie)

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

Amin 12

(3-Piperazin-1-yl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-essigsäureethylester



A12a) 3-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-*tert*-butylester

Eine Mischung aus 5.00 g (22.2 mmol) 3-Oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-*tert*-butylester und Piperazin-1-carbonsäurebenzylester in 60 mL THF wurde mit AcOH

196

auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und 1 h bei RT gerührt. Man versetzte portionenweise unter Eiskühlung mit 5.64 g (26.6 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und rührte das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. Man gab mit 150 mL 15% K_2CO_3-Lösung zu, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Es konnten 2 isomere Produkte isoliert werden:

Isomer A:

Ausbeute: 2.10 g (22% der Theorie)

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

R_f = 0.55 (Kieselgel, EtOAc)

Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode B)

Isomer B:

Ausbeute: 2.20 g (23% der Theorie)

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

R_f = 0.68 (Kieselgel, EtOAc)

A12b) 4-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Mischung aus 2.10 g (4.89 mmol) 3-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-*tert*-butylester (Isomer A) in 60 mL DCM wurden langsam 6.01 mL (78.0 mmol) TFA gegeben und das Reaktionsgemisch 2 bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 15% K_2CO_3-Lösung auf, extrahierte erschöpfend mit DCM und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.50 g (93% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 330$

R_f = 0.16 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A12c) 4-(8-Ethoxycarbonylmethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-benzylester

Zu 1.50 g (4.55 mmol) 4-(8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-benzylester (A12b) in 10 mL DMF wurden 1.29 g (9.30 mmol) K_2CO_3 zugegeben, dann langsam 0.56 mL (5.00 mmol) Bromessigsäureethylester zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 4 h bei RT gerührt. Man filtrierte von unlöslichen Bestandteilen ab, versetzte mit EtOAc, wusch die organische Phase zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.75 g (92% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 416$

R_f = 0.72 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A12d) (3-Piperazin-1-yl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-essigsäureethylester

Eine Suspension von 1.70 g (4.09 mmol) 4-(8-Ethoxycarbonylmethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]-oct-3-yl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (A12c) und 200 mg 10% Pd/C in 30 mL EtOH wurde bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck 3 h geschüttelt. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

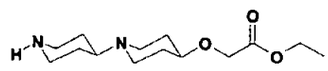
Ausbeute: 1.10 g (96% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 282$

R_f = 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

Amin 13

([1,4']Bipiperidinyl-4-yloxy)-essigsäureethylester



A13a) 4-*tert*-Butoxycarbonylmethoxy-[1,4']bipiperidinyl-1'-carbonsäurebenzylester

Zu einer Mischung aus 2.58 g (11.06 mmol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäurebenzylester und 2.80 g (12.36 mmol) (Piperidin-4-yloxy)-essigsäure-*tert*-butylester in 30 mL THF wurden portionenweise 2.90 g (13.27 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 50 mL 1 M NaOH, rührte 1 h bei RT, versetzte mit EtOAc, trennte die organische Phase ab und trocknete diese

über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, DCM/MeOH 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.10 g (65% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 433$

A13b) ([1,4']Bipiperidinyl-4-yloxy)-essigsäure-*tert*-butylester

Eine Suspension von 3.08 g (7.12 mmol) 4-*tert*-Butoxycarbonylmethoxy-[1,4']bipiperidinyl-1'-carbonsäurebenzylester und 300 mg 10% Pd/C in 60 mL MeOH wurde 2 h bei 50°C und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.15 g (99% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 299$

A13c) ([1,4']Bipiperidinyl-4-yloxy)-essigsäureethylester

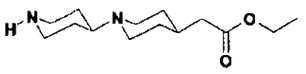
Zu 2.02 g (6.63 mmol) ([1,4']Bipiperidinyl-4-yloxy)-essigsäure-*tert*-butylester in 20 mL EtOH wurden 20 mL ethanolische HCl (1.25M) gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt, das als Bis-Hydrochlorid-Salz anfiel, wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.74 g (76% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 271$

Amin 14

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



A14a) (1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-essigsäureethylester

Zu 11.8 g (56.8 mmol) Piperidin-4-yl-essigsäureethylester in 100 mL THF wurden 50 mL DCM und 11.7 mL (62.5 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man versetzte portionenweise mit 13.7 g (62.5 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und rührte weitere 36 h bei RT. Zum Reaktionsgemisch wurden 100 mL 10% NaOH gegeben, zweimal mit je 100 mL MTBE extrahiert und die

199

vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.27 g (17% der Theorie)

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

R_f = 0.55 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

A14b) [1,4']Bipiperidinyl-4-yl-essigsäureethylester

Eine Suspension von 3.24 g (9.41 mmol) (1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)-essigsäureethylester und 300 mg 10% Pd/C in 50 mL EtOH wurde bei RT und 3000 hPa Wasserstoffdruck bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat zur Trockene eingeengt, der Rückstand mit 50 mL EtOH und ethanolischer HCl (1.25 M) versetzt. Man engte i.vac. zur Trockene ein, verrührte den Rückstand mit 100 mL DIPE/Isopropanol (2:1), filtrierte den Niederschlag ab und trocknete diesen bei 35°C im Umlufttrockenschrank. Das Produkt fiel als Bis-Hydrochlorid-Salz an.

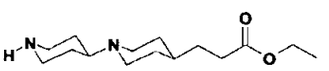
Ausbeute: 2.90 g (94% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 255$

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

Amin 15

3-[1,4']Bipiperidinyl-4-yl-propionsäureethylester



A15a) 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-[1,4']bipiperidinyl-1'-carbonsäure-*tert*-butylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 4.00 g (19.3 mmol) 3-Piperidin-4-yl-propionsäuremethylester und 3.85 g (19.3 mmol) 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 50 mL THF mit AcOH auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und 1 h bei RT nachgerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde portionenweise mit 5.15 g (24.3 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man tropfte innerhalb 10 min 90 mL 30% K_2CO_3-Lösung zu, extrahierte dreimal mit EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach

Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5.40 g (79% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 355$

R_f = 0.63 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

A15b) 3-[1,4']Bipiperidinyl-4-yl-propionsäureethylester

5.40 g (15.2 mmol) 4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-[1,4']bipiperidinyl-1'-carbonsäure-*tert*-butylester in 150 mL ethanolischer HCl (1.25 M) wurde über Nacht bei RT gerührt. Man zog i.vac. das Lösungsmittel weitgehend ab, filtrierte den entstandenen Niederschlag ab und trocknete diesen. Das Produkt, das als Bis-Hydrochlorid-Salz anfiel, wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

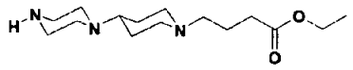
Ausbeute: 2.30 g (79% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 269$

Retentionszeit (HPLC): 1.2 min (Methode B)

Amin 16

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



A16a) 4-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäureethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 3.11 g (12.0 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin und 7.50 mL (12.0 mmol, 15% in Wasser) 4-Oxo-buttersäure in 70 mL THF mit AcOH auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und 1 h bei RT nachgerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde portionenweise mit 5.35 g (24.0 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man tropfte innerhalb von 15 min 80 mL 30% K_2CO_3-Lösung zu, wusch die wässrige Phase zweimal mit EtOAc und engte diese i.vac. zur Hälfte ein. Man versetzte mit 1 M $KHSO_4$-Lösung, saugte den entstandenen Niederschlag ab, wusch das Filtrat mit EtOAc und engte die wässrige Phase i.vac zur Trockene ein. Man nahm den Rückstand in 150 mL ethanolischer HCl (1.25 M) auf und rührte das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in wenig 15% K_2CO_3-Lösung auf, extrahierte erschöpfend

mit EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.90 g (65% der Theorie)

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

A16b) 4-(4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-buttersäureethylester

Eine Suspension von 2.90 g (7.76 mmol) 4-[4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäureethylester und 300 mg 10% Pd/C in 60 mL MeOH wurde 24 h bei RT und 3447 hPa Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat zur Trockene eingeengt, der Rückstand in DIPE und wenig Isopropanol aufgenommen und mit 4 M HCl in 1,4-Dioxan versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Das Produkt fiel als Bis-Hydrochlorid-Salz an.

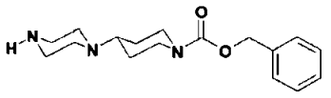
Ausbeute: 2.50 g (90% der Theorie)

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

Retentionszeit (HPLC): 0.7 min (Methode B)

Amin 17

4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester



A17a) 4-(1-Benzyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu 12.3 g (45.7 mmol) 4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 8.2 mL (50 mmol) N-Ethyldiisopropylamin in 200 mL DCM wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 7.18 mL (48.0 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 50 mL DCM zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT nachgerührt. Dieses wurde mit 200 mL 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 16.0 g (87% der Theorie)

A17b) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

Zu 16.0 g (39.7 mmol) 4-(1-Benzyloxycarbonyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 200 mL DCM wurden bei RT 25 mL TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 200 mL Wasser und 200 mL EtOAc auf, trennte die wässrige Phase ab, versetzte diese mit 50 mL 15% K_2CO_3-Lösung, extrahierte zweimal mit je 200 mL EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne weitere Reinigung umgesetzt.

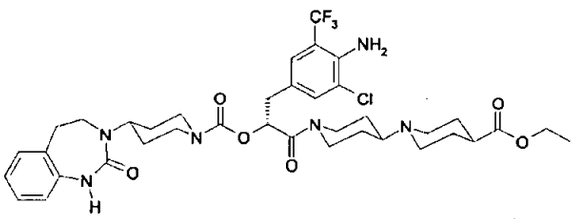
Ausbeute: 4.00 g (33% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 304$

Im Folgenden wird die Herstellung der Endverbindungen beschrieben:

Beispiel 1

1'-{(R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-4-carbonsäure ethylester



1a) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure

Zu einer Suspension von 50.0 g (224 mmol) 4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzaldehyd und 27.5 g (335 mmol) NaOAc in 202 mL Acetanhydrid wurden 39.7 g (335 mmol) *N*-Acetylglycin gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 80°C wurden 100 mL Wasser zugetropft, wobei die Temperatur des Gemisches bei 80°C gehalten wurde. Die Suspension wurde erneut 40 min auf 95°C erhitzt und dann auf eine Mischung aus 250 mL Toluol und 500 mL Wasser gegeben. Die Suspension wurde bei RT nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und bei 60°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 48.8 g (68% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 321/323 (Cl)

R_f = 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

1b) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Eine Suspension von 97.0 g (300 mmol) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-acrylsäure in 900 mL 1,4-Dioxan und 1050 mL 4 M HCl wurde 8 h auf 100°C erhitzt. Man engte i.vac auf ca. 600 mL ein, kühlte auf RT ab, filtrierte die ausgefallene Substanz ab, wusch diese mit zweimal je 100 mL Wasser und trocknete bei 50°C. Der Rückstand wurde in 850 mL Toluol aufgenommen, unter Rückfluss erhitzt und anschließend im Eisbad gekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, mit PE gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 63.0 g (74% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 280/282 (Cl)

R_f = 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

1c) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Zu einer auf ca. -30°C gekühlten Lösung von 63.0 g (224 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 31.2 mL (224 mmol) Triethylamin in 300 mL THF wurde eine Lösung von 100.0 g (312 mmol) (1*R*)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 150 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei dieser Temperatur gehalten und dann innerhalb einer weiteren Stunde auf RT erwärmt. Zum Reaktionsgemisch wurden mit 80 mL 4 M NaOH gegeben, 5 min nachgerührt, auf 0°C gekühlt, mit 300 mL MTBE versetzt, erneut 20 min bei dieser Temperatur nachgerührt und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde erschöpfend mit Wasser extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit 4 M HCl sauer gestellt, erschöpfend mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet.

Die THF/MTBE/NaOH Phase wurde mit 4 M HCl sauer gestellt, die Phasen getrennt und die organische Phase i.vac. eingeengt. Beide Rückstände wurden vereinigt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

R_f = 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

1d) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Das Rohprodukt aus Beispiel 1c (62 g) wurde in 300 mL MeOH gelöst und zu dieser Lösung langsam 3.65 mL (50 mmol) $SOCl_2$ zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde

weitere 3 h bei RT gerührt, dann i.vac. eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Die Lösung wurde i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit PE versetzt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 43.1 g (65% der Theorie über 2 Stufen)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 298/300 (Cl)

R_f = 0.86 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

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

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60°C (Badtemperatur) zu 100 mL Pyridin innerhalb von 10 min eine Lösung von 13.5 g (65.0 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 40 mL THF zudosiert, 10 min nachgerührt, dann eine Lösung von 18.0 g (60.5 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester in 50 ml Pyridin zugetropft und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei dieser Temperatur gehalten. Dann erfolgte portionenweise die Zugabe von 15.9 g (65.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde auf 100 °C erhöht, dieses 6 h bei dieser Temperatur gehalten und anschließend über Nacht bei RT nachgerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 200 mL EtOAc auf, wusch die organische Phase zweimal mit je 100 mL 1 M $KHSO_4$-Lösung, zehnmal mit je 50 mL 15% K_2CO_3-Lösung und trocknete diese über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 33.1 g (96% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 569/571 (Cl)

R_f = 0.72 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

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

Zu einer Lösung von 33.0 g (58.0 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester in 200 mL THF wurde eine Lösung von 2.11 g (88.0 mmol) LiOH in 100 mL Wasser zugegeben und die Reaktionslösung 3.5 h bei RT gerührt. THF wurde

i.vac. entfernt, der wässrige Rückstand zweimal mit MTBE gewaschen, mit 2 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 bei 65°C in 80 mL Isopropanol gelöst und über Nacht langsam auf RT abgekühlt. Die Suspension wurde im Eisbad gekühlt, abgesaugt, mit wenig Isopropanol und DIPE gewaschen und getrocknet.

Ausbeute:	26.2 g (81% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 555/557 (Cl)
R_f =	0.18 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)
Retentionszeit (HPLC):	4.0 min (Methode B)

1g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester

Zu einer Lösung von 10.0 g (18.0 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 50 mL DMF wurden 7.40 g (23.0 mmol) TBTU und 5.84 mL (40.0 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 2.77 g (18.0 mmol) Piperidin-4-on (eingesetzt als Hydrat des Hydrochlorid-Salzes) gegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 1 L 7% K_2CO_3-Lösung gegossen, die ausgefallene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 60°C 6 h getrocknet. Weitere Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc)

Ausbeute:	7.5 g (65% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 636/638 (Cl)
R_f =	0.25 (Kieselgel, EtOAc)

1h) 1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-4-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 127 mg (0.2 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester in 2 mL THF/MeOH (2:1) wurden 62.9 mg (0.4 mmol) Piperidin-4-carbonsäureethylester und 11 µL (0.2 mmol) AcOH gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde auf 0°C gekühlt, nach 2 h mit

10.6 mg (0.16 mmol) $NaBH_3CN$ versetzt und über Nacht bei 0°C gerührt. Man ließ das Lösungsmittel verdunsten, nahm den Rückstand in 2 mL DMF auf und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

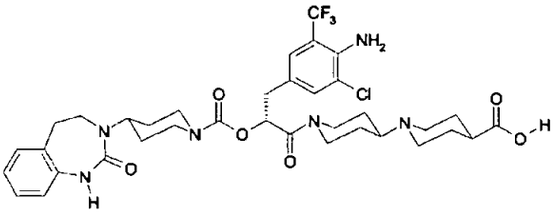
Ausbeute: 68 mg (44% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 7.0 min (Methode C)

Beispiel 1.1

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



Zu einer Lösung von 140 mg (0.18 mmol) 1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-4-carbonsäureethylester in 1 mL THF wurde eine Lösung von 7.2 mg (0.3 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 1 mL HCl (1 M) und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

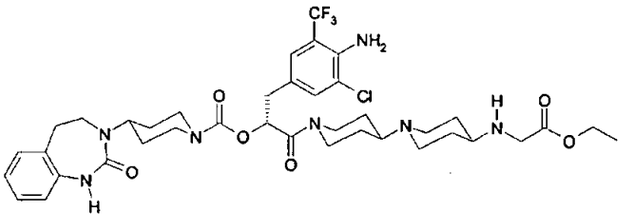
Ausbeute: 53 mg (39% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 749/751 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.4 min (Methode B)

Beispiel 2

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



2a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(*tert*-butoxycarbonyl-ethoxycarbonyl-methylamino)-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethylester

Zu einer Lösung von 200 mg (0.36 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 2 mL DMF wurden 128 mg (0.40 mmol) TBTU und 56 µL (0.40 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 148 mg (0.40 mmol) ([1,4']Bipiperidinyl-4-yl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-essigsäureethylester (Amin A6) gegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 330 mg (100% der Theorie)

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

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 330 mg (0.36 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(*tert*-butoxycarbonyl-ethoxycarbonyl-methylamino)-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethylester in 5 mL DCM wurden 0.5 mL TFA gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

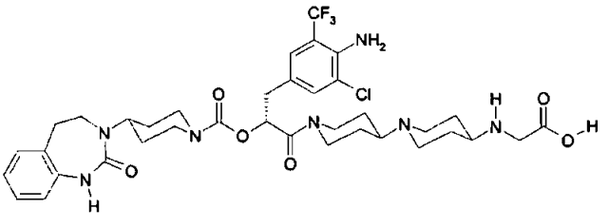
Ausbeute: 263 mg (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 2.6 min (Methode A)

Beispiel 2.1

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

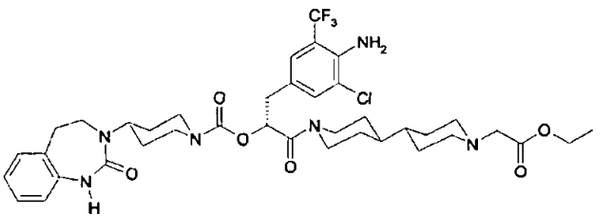


Zu einer Lösung von 212 mg (0.26 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(ethoxy-carbonylmethylamino)-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethylester in 9 mL THF wurde eine Lösung von 9.4 mg (0.39 mmol) LiOH gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit 6.3 mg (0.26 mmol) LiOH versetzt und erneut über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet, wobei das Produkt als Trifluoracetat-Salz anfiel.

Ausbeute:	130 mg (55% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.7 min (Methode A)

Beispiel 3

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

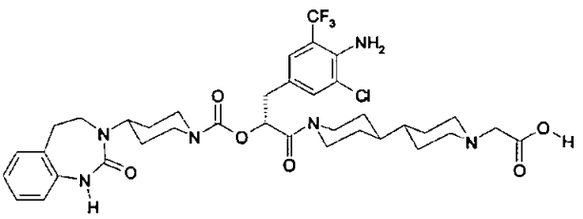


Zu einer Lösung von 1.0 g (1.80 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 10 mL THF wurden 632 mg (1.97 mmol) TBTU und 0.34 mL (1.97 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 500 mg (1.97 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäure-ethylester gegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in DCM auf, wusch die organische Phase mit 1 M $KHSO_4$-Lösung und 15% K_2CO_3-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (11% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 791/793 (Cl)
R_f = 0.46 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 3.1

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



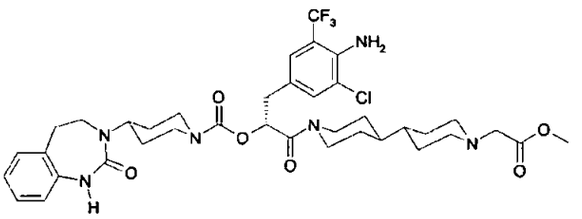
Zu einer Lösung von 30 mg (0.04 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxy-carbonylmethyl-4,4'-bi-piperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 2 mL THF wurde eine Lösung von 1 mg (0.04 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit wenig Wasser und 1 M HCl bis zur sauren Reaktion. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (66% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

R_f = 0.31 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 3.2

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



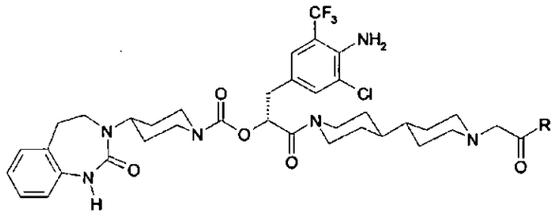
Zu einer Lösung von 200 mg (0.26 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 15 mL THF wurden 100 mg (0.31 mmol) TBTU und 0.06 mL (0.34 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde 1 mL (24.6 mmol) MeOH gegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 2 mL DMF auf und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

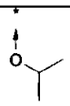
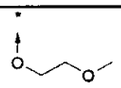
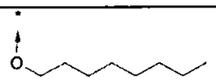
Ausbeute: 80 mg (39% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

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

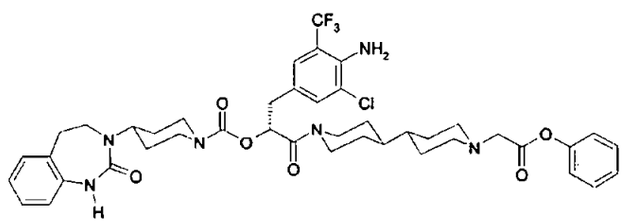
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 200 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester und 1 mL des jeweiligen Alkohols hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)
3.3		33	805/807 $[M+H]^+$	0.59
3.4		30	819/821 $[M+H]^+$	0.61
3.5		47	821/823 $[M+H]^+$	0.58
3.6		39	875/877 $[M+H]^+$	0.70

Beispiel 3.7

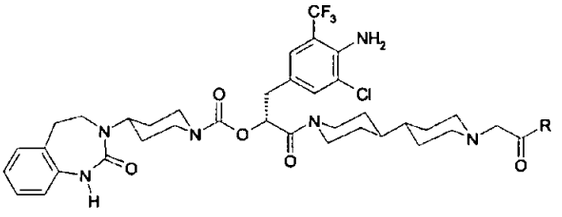
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(1'-phenoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-ethylester

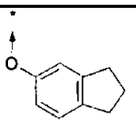
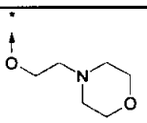


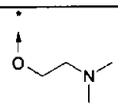
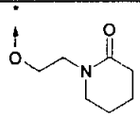
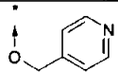
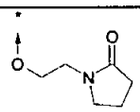
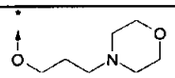
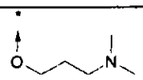
Zu einer Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 1.5 mL DMF wurden 50 mg (0.16 mmol) TBTU und 37 µL (0.26 mmol) Triethylamin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Es wurden 14.8 mg (0.16 mmol) Phenol zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man filtrierte die Reaktionslösung über einen Spritzenfilter und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, i.vac. eingeengt, mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute:	48 mg (44% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 839/841 (Cl)
R_f =	0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)
Retentionszeit (HPLC):	3.2 min (Methode B)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg (Beispiele 3.8 bis 3.12), 120 mg (Beispiel 3.13) oder 90 mg (Beispiele 3.14 und 3.15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester und der jeweils nötigen Menge der Alkoholkomponente hergestellt:

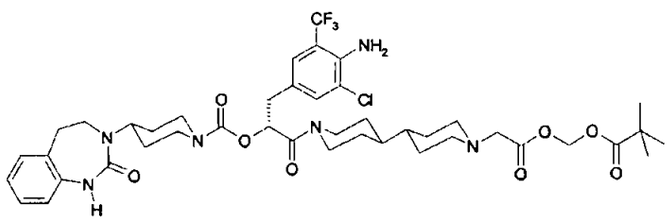


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
3.8		69	879/881 $[M+H]^+$	3.1 min (B)
3.9		57	876/878 $[M+H]^+$	2.5 min (B)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
3.10		59	834/836 $[M+H]^+$	2.9 min (B)
3.11		52	888/890 $[M+H]^+$	3.0 min (B)
3.12		31	854/856 $[M+H]^+$	2.4 min (B)
3.13		57	874/876 $[M+H]^+$	3.0 min (B)
3.14		17	890/892 $[M+H]^+$	3.0 min (B)
3.15		63	848/850 $[M+H]^+$	3.0 min (B)

Beispiel 3.16

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

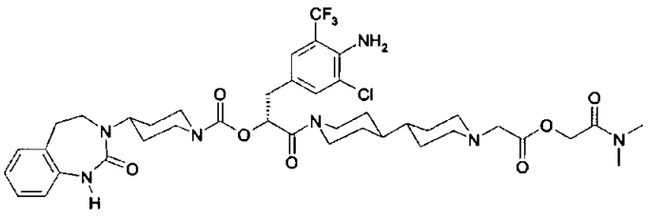


Zu einer Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 2 mL DMF wurden 27 mg (0.20 mmol) K_2CO_3 und 28 µL (0.20 mmol) 2,2-Dimethyl-propionsäurechlormethylester gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 50 mL DCM auf, wusch die organische Phase mit 20 mL Wasser und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 97:3:0.3) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, eingeengt, der Rückstand mit wenig Diethylether/DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute:	39 mg (34% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 877/879 (Cl)
R_f =	0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)
Retentionszeit (HPLC):	3.3 min (Methode B)

Beispiel 3.17

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



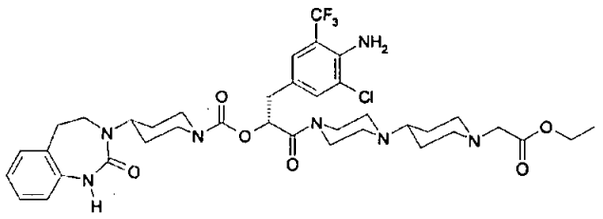
Zu einer Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 1 mL DMF wurden 48 mg (0.15 mmol) TBTU, 21 µL (0.15 mmol) Triethylamin und 15 mg (0.15 mmol) 2-Hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-acetamid gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man filtrierte die Reaktionslösung über einen Spritzenfilter und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und i.vac. eingeengt.

Ausbeute:	23 mg (21% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 848/850 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 2.9 min (Methode B)

Beispiel 4

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

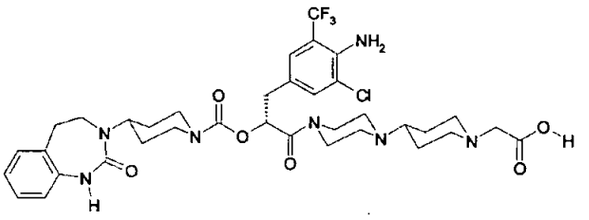


Zu einer Lösung von 0.80 g (1.44 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 30 mL THF wurden 0.52 g (1.62 mmol) TBTU und 0.28 mL (1.61 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 0.40 g (1.57 mmol) (4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester gegeben und dieses über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 40 mL EtOAc, wusch die organische Phase mit 15% K_2CO_3-Lösung und trocknete über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/EtOH/NH_3 70:30:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.68 g (60% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)
R_f = 0.70 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 4.1

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



Zu einer Lösung von 380 mg (0.48 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 20 mL THF wurde eine Lösung von 25 mg (1.02 mmol) LiOH in 20 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das organische Lösungsmittel und versetzte mit 20 mL Wasser und 1.1 mL 1 M HCl. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 5 mL DMF auf und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

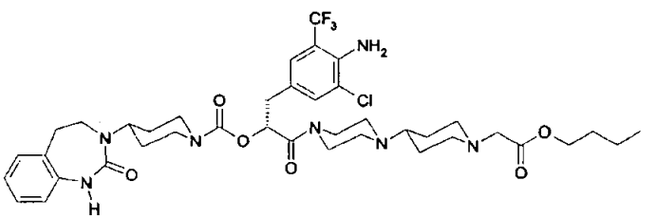
Ausbeute: 114 mg (31% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)

R_f = 0.07 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 4.2

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



Zu einer 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-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 1.5 mL DMF wurden 51 mg (0.16 mmol) TBTU und 29 µL (0.34 mmol) Triethylamin gegeben und 30 min bei RT

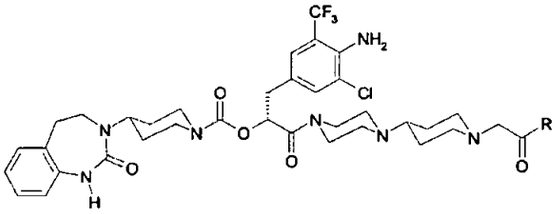
geschüttelt. Zum Reaktionsgemisch wurden 100 µL (1.09 mmol) 1-Butanol gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde das Rohprodukt via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

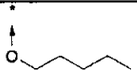
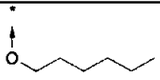
Ausbeute: 46 mg (54% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)

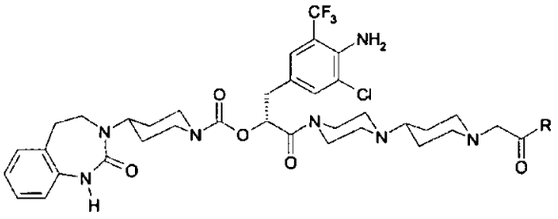
R_f = 0.67 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

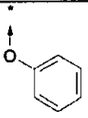
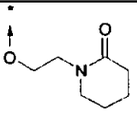
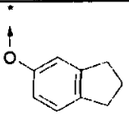
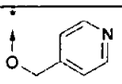
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 100 µL der jeweiligen Alkoholkomponente hergestellt:



Beispiel	**R**	**Ausbeute (%)**	**Massen-spektrum**	**R_f (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)**
4.3		52	834/836 $[M+H]^+$	0.63
4.4		52	848/850 $[M+H]^+$	0.61

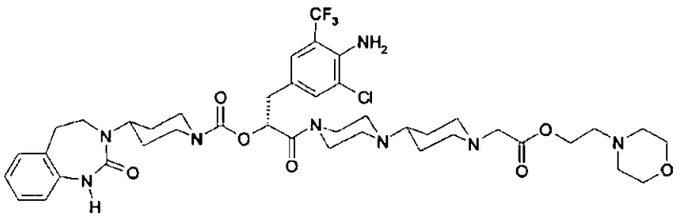
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 1.5 Äquivalenten (Beispiele 4.5 und 4.6) bzw. 1.6 Äquivalenten (Beispiele 4.7 und 4.8) der jeweiligen Alkoholkomponente hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	R_f (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH_3 70:15:15:2)
4.5		44	840/842 $[M+H]^+$	0.71
4.6		57	889/891 $[M+H]^+$	0.70
4.7		33	880/882 $[M+H]^+$	0.51
4.8		49	855/857 $[M+H]^+$	0.67

Beispiel 4.9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester

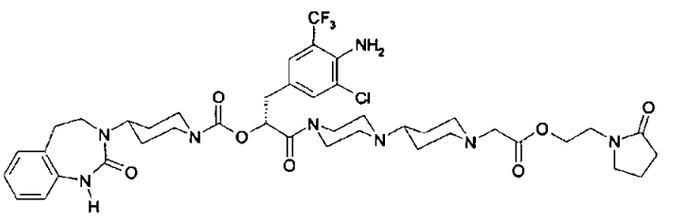


Zu einer Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 5 mL THF wurden 50 mg (0.16 mmol) TBTU und 37 µL (0.34 mmol) Triethylamin gegeben und 30 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 19 µL (0.16 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol gegeben und die Suspension 1.5 h bei RT gerührt. Man gab 3 mL DMF zu und rührte weitere 4 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand in 1.5 mL MeOH gelöst, über einen Spritzenfilter filtriert und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute:	47 mg (41% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 877/879 (Cl)
R_f =	0.31 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)
Retentionszeit (HPLC):	2.7 min (Methode B)

Beispiel 4.10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-{1-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy-carbonylmethyl]-piperidin-4-yl}-piperazin-1-yl)-ethylester



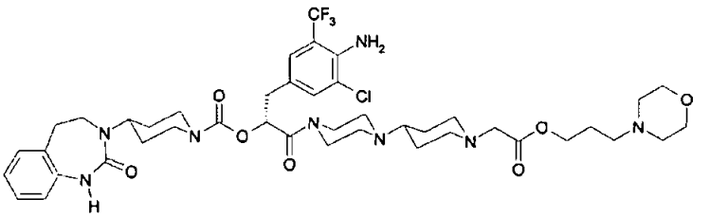
Hergestellt analog zu Beispiel 4.9 aus 80 mg (0.11 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 18 µL (0.16 mmol) 1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidin-2-on, wobei als Lösungsmittel 1.5 mL DMF verwendet wurde.

Ausbeute:	39 mg (43% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 875/877 (Cl)
R_f =	0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Retentionszeit (HPLC): 2.9 min (Methode B)

Beispiel 4.11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-2-{4-[1-(3-morpholin-4-yl-propoxycarbonyl-methyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester

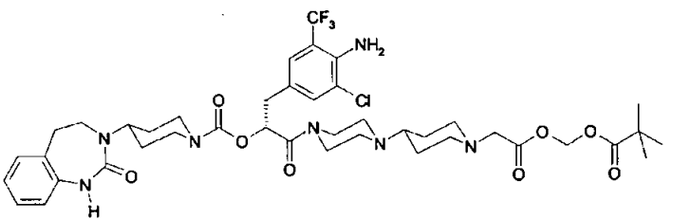


Hergestellt analog zu Beispiel 4.9 aus 90 mg (0.12 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 22 mg (0.15 mmol) 3-Morpholin-4-yl-propan-1-ol, wobei als Lösungsmittel 1.5 mL DMF verwendet wurde. Nach der Reinigung via HPLC wurde das Produkt in DCM aufgenommen, die organische Phase mit 5% $NaHCO_3$-Lösung extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit DIPE verrührt, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute:	48 mg (46% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 891/893 (Cl)
R_f =	0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)
Retentionszeit (HPLC):	2.7 min (Methode B)

Beispiel 4.12

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(2,2-dimethyl-propionyloxymethoxycarbonyl-methyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester



Zu einer Lösung von 150 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 5 mL DMF wurden 42 mg (0.30 mmol) K_2CO_3 und 43 µL (0.30 mmol) 2,2-Dimethyl-propionsäurechlormethylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 30 mL 15% K_2CO_3-Lösung, saugte das ausgefallene Produkt ab und reinigte dieses via Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH_3 50:47:3).

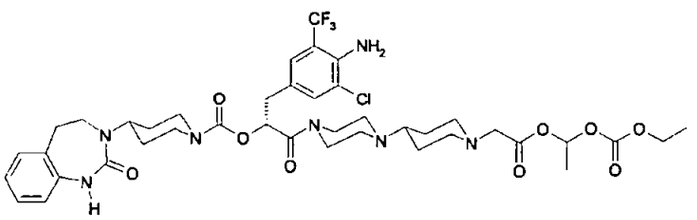
Ausbeute: 50 mg (29% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 878/880 (Cl)

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

Beispiel 4.13

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



Hergestellt analog zu Beispiel 4.12 aus 150 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-

benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 40 µL (0.30 mmol) 1-Chlorethyl-ethylcarbonat.

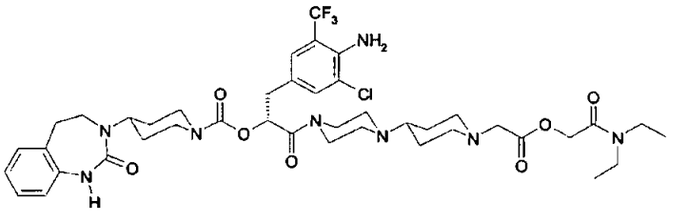
Ausbeute: 50 mg (29% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 880/882 (Cl)

R_f = 0.68 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 4.14

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



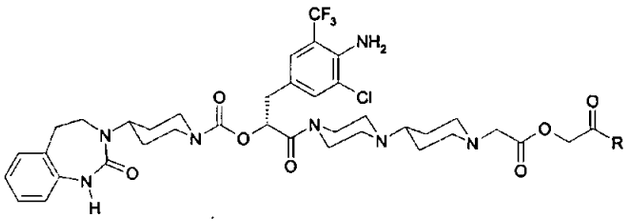
Zu einer Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluor-methyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 1 mL DMF wurden 50 mg (0.16 mmol) TBTU, 25 µL (0.18 mmol) Triethylamin und 30 mg (0.23 mmol) *N*,*N*-Diethyl-2-hydroxy-acetamid gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf gesättigte $NaHCO_3$-Lösung gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wurde via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

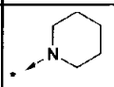
Ausbeute: 36 mg (31% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 877/879 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode B)

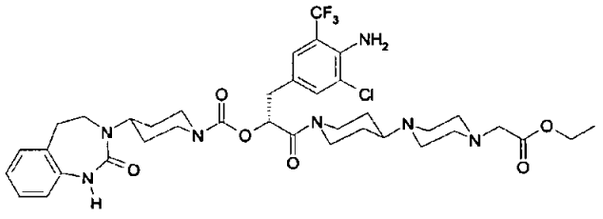
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester und der entsprechenden Menge der jeweiligen Alkoholkomponente hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
4.15		76	849/851 $[M+H]^+$	3.1 min (B)
4.16		25	889/891 $[M+H]^+$	3.2 min (B)

Beispiel 5

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



Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 1 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 28 µL (0.20 mmol) Triethyl-amin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 51 mg (0.20 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktions-

lösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

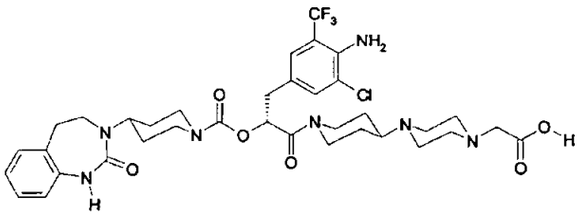
Ausbeute: 91 mg (64% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)

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

Beispiel 5.1

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



Zu einer Lösung von 70 mg (0.09 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 3.6 mg (0.15 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man entfernte das THF im Stickstoffstrom, versetzte mit wenig Wasser, mit Ameisensäure bis zur sauren Reaktion und mit Acetonitril und unterzog das Produkt einer Gefriertrocknung.

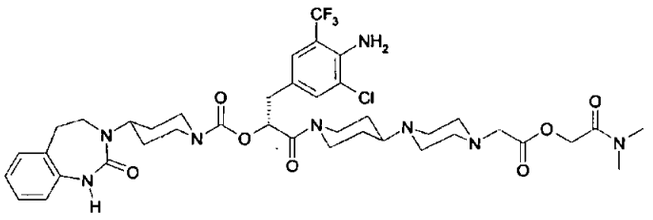
Ausbeute: 52 mg (76% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 762/764 (Cl)

R_f = 0.14 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 5.2

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

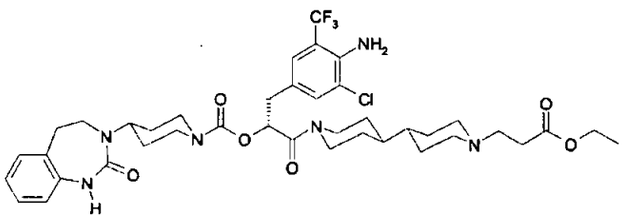


Zu einer Lösung von 190 mg (0.25 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 5 mL DMF wurden 90 mg (0.28 mmol) TBTU, 39 µL (0.15 mmol) Triethylamin und 29 mg (0.28 mmol) 2-Hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-acetamid gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man filtrierte die Reaktionslösung über einen Spritzenfilter und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute:	106 mg (50% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 849/851 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.3 min (Methode B)

Beispiel 6

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



Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 1 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 28 µL (0.20 mmol) Triethyl-amin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 54 mg (0.20

mmol) 3-[4,4']Bipiperidinyl-1-yl-propionsäureethylester (Amin A1) gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

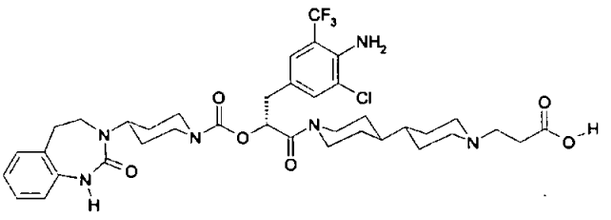
Ausbeute: 42 mg (29% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)

R_f = 0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 6.1

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



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-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1'-(2-ethoxy-carbonyl-ethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 1.4 mg (0.06 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man entfernte das THF im Stickstoffstrom, versetzte mit wenig Wasser, mit Ameisensäure bis zur sauren Reaktion und mit Acetonitril und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

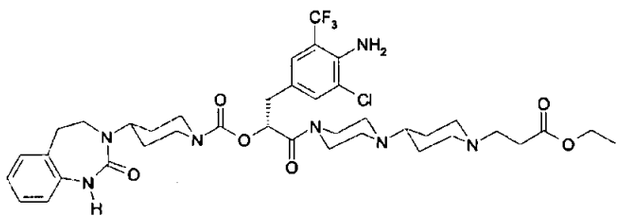
Ausbeute: 28 mg (97% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

R_f = 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 7

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



Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 1 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 111 µL (0.80 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 122 mg (0.20 mmol) 3-(4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-propionsäureethylester (Amin A2, eingesetzt als Tris-Trifluoracetat-Salz) gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

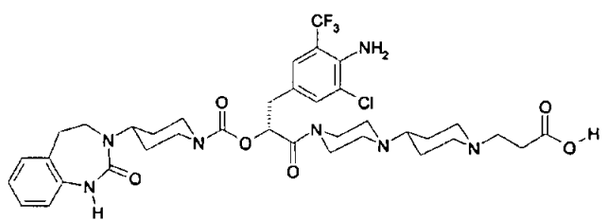
Ausbeute: 45 mg (31% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

R_f = 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 7.1

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



Hergestellt analog zu Beispiel 6.1 aus 30 mg (0.04 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester und 1.4 mg (0.06 mmol) LiOH.

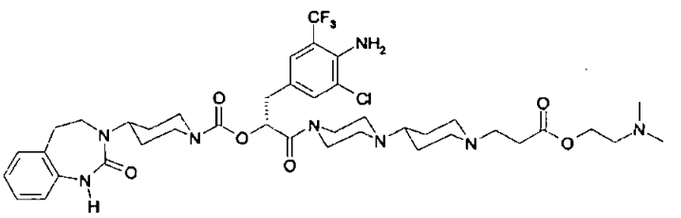
Ausbeute: 15 mg (51% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 776/778 (Cl)

R_f = 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 7.2

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



Zu einer Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(2-carboxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester in 1 mL DMF wurden 48 mg (0.15 mmol) TBTU und 21 µL (0.15 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 15 µL (0.15 mmol) 2-Dimethylamino-ethanol gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

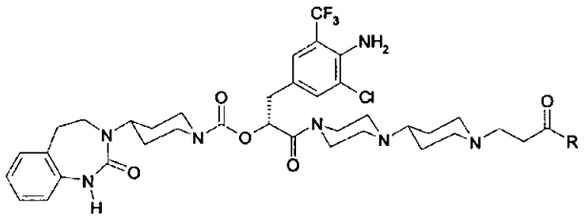
Ausbeute: 22 mg (20% der Theorie)

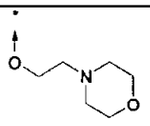
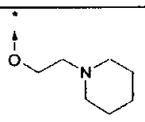
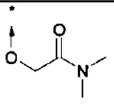
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 849/851 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 2.8 min (Methode B)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 100 mg (Beispiele 7.3 und 7.4) bzw. aus 95 mg (Beispiel 7.5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(2-carboxy-ethyl)-

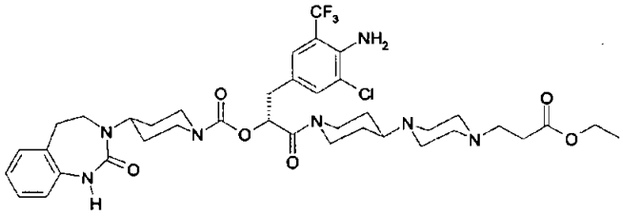
piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester und der entsprechenden Menge der jeweiligen Alkoholkomponente hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
7.3		17	891/893 $[M+H]^+$	2.1 min (B)
7.4		39	889/891 $[M+H]^+$	2.7 min (B)
7.5		16	863/865 $[M+H]^+$	3.1 min (B)

Beispiel 8

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



Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-

230

ethylester in 1 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 28 µL (0.20 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 54 mg (0.20 mmol) 3-(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-propionsäureethylester (Amin A3) gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

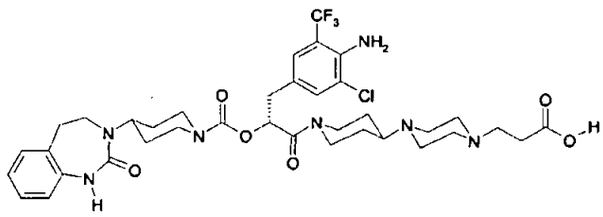
Ausbeute: 77 mg (53% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

R_f = 0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 8.1

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



Hergestellt analog zu Beispiel 6.1 aus 60 mg (0.07 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethylester und 2.9 mg (0.12 mmol) LiOH.

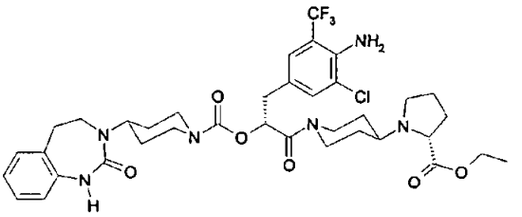
Ausbeute: 40 mg (70% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 776/778 (Cl)

R_f = 0.14 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 9

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

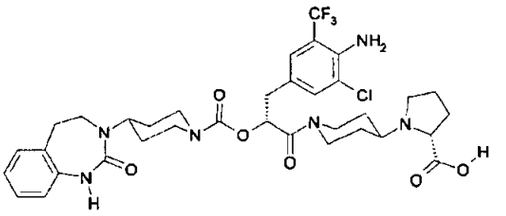


Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 1 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 28 µL (0.20 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 45 mg (0.20 mmol) (*R*)-1-Piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute:	77 mg (56% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.4 min (Methode B)

Beispiel 9.1

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

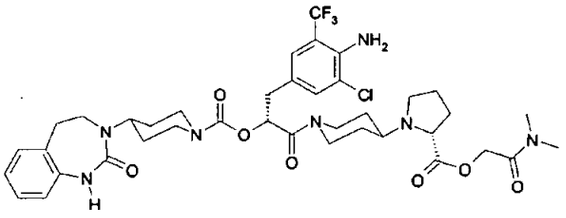


Hergestellt analog zu Beispiel 6.1 aus 60 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*R*)-2-ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 2.9 mg (0.12 mmol) LiOH.

Ausbeute: 42 mg (73% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 735/737 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 3.3 min (Methode B)

Beispiel 9.2

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

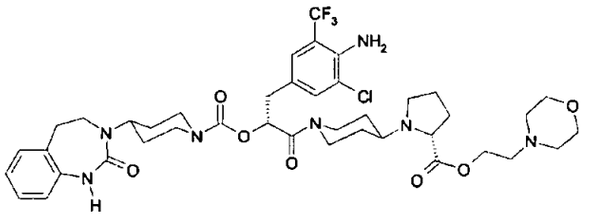


Zu einer Lösung von 50 mg (0.07 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*R*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 1 mL DMF wurden 25 mg (0.08 mmol) TBTU und 11 µL (0.08 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 8.1 mg (0.08 mmol) 2-Hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-acetamid gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 38 mg (68% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 2.9 min (Methode A)

Beispiel 9.3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[(*R*)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethylester

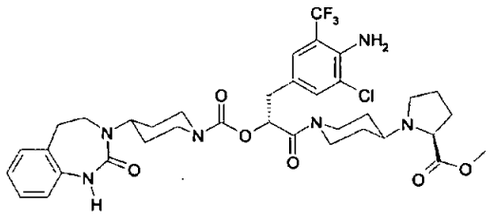


Hergestellt analog zu Beispiel 9.2 aus 50 mg (0.07 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*R*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 10.3 mg (0.08 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol.

Ausbeute:	35 mg (61% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 848/850 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.6 min (Methode A)

Beispiel 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*S*)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

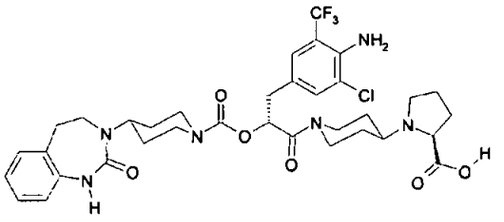


Hergestellt analog zu Beispiel 9 aus 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 42 mg (0.20 mmol) (*S*)-1-Piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester.

Ausbeute:	80 mg (59% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 749/751 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.3 min (Methode B)

Beispiel 10.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*S*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

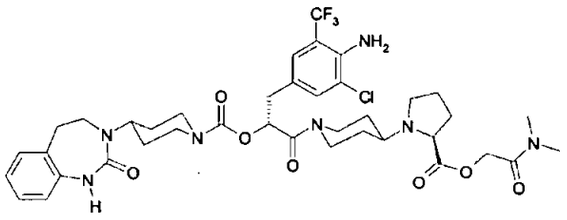


Zu einer Lösung aus 60 mg (0.08 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*S*)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 3 mL THF wurde eine Lösung von 2.9 mg (0.12 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand in 1 mL Wasser aufgenommen, mit Ameisensäure bis zur sauren Reaktion versetzt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser und Acetonitril aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute:	51 mg (87% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 735/737 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.3 min (Methode B)

Beispiel 10.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*S*)-2-dimethylcarbamoylmethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

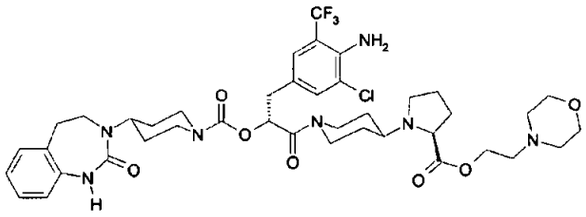


Hergestellt analog zu Beispiel 9.2 aus 70 mg (0.10 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*S*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 11 mg (0.11 mmol) 2-Hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-acetamid.

Ausbeute:	45 mg (58% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.0 min (Methode A)

Beispiel 10.3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[(*S*)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-piperidin-1-yl}-2-oxo-ethylester

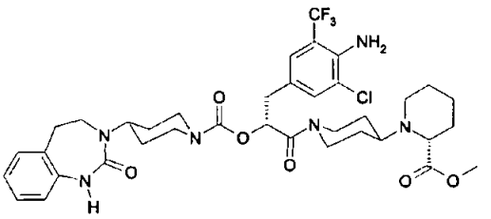


Hergestellt analog zu Beispiel 9.2 aus 70 mg (0.10 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-((*S*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 13.2 mg (0.11 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol.

Ausbeute:	54 mg (59% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 848/850 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.6 min (Methode A)

Beispiel 11

(*R*)-1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure-methylester



Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 1 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 56 µL (0.40 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 57 mg (0.20 mmol) (R)-[1,4']Bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester (eingesetzt als Acetat-Salz) gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

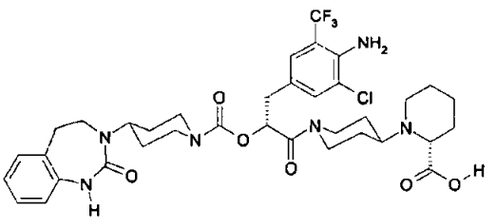
Ausbeute: 59 mg (43% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

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

Beispiel 11.1

(*R*)-1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure



Hergestellt analog zu Beispiel 6.1 aus 40 mg (0.05 mmol) (*R*)-1'-{(R)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester und 1.9 mg (0.08 mmol) LiOH.

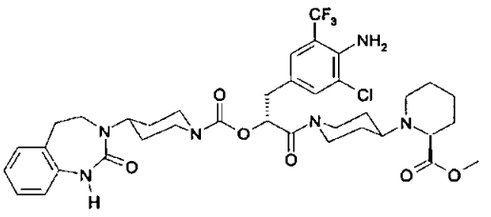
Ausbeute: 10 mg (25% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 747/749 (Cl)

R_f = 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 12

(*S*)-1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure-methylester



Hergestellt analog zu Beispiel 11 aus 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 45 mg (0.20 mmol) (S)-[1,4']Bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester.

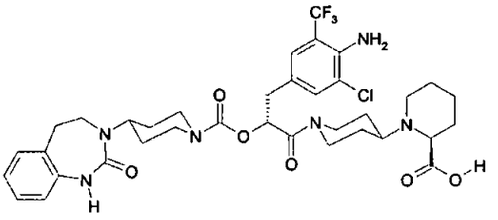
Ausbeute: 33 mg (24% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

R_f = 0.44 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 12.1

(*S*)-1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäure



Hergestellt analog zu Beispiel 6.1 aus 20 mg (0.03 mmol) (*S*)-1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidinyl-2-carbonsäuremethylester und 1.2 mg (0.05 mmol) LiOH.

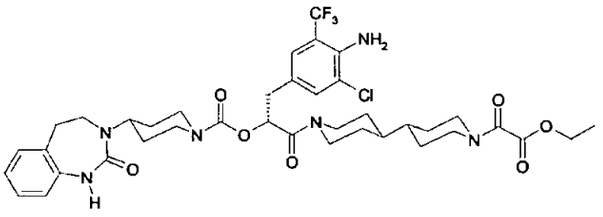
Ausbeute: 3 mg (15% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 747/749 (Cl)

R_f = 0.29 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 13

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

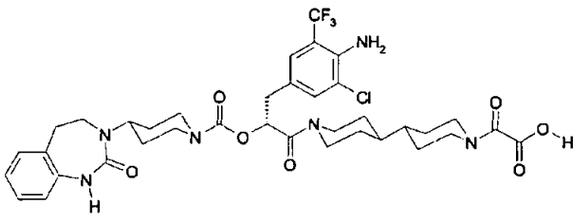


Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 2 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 70 µL (0.50 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 54 mg (0.20 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-oxo-essigsäureethylester (Amin A4) gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute:	88 mg (61% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	4.5 min (Methode B)

Beispiel 13.1

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

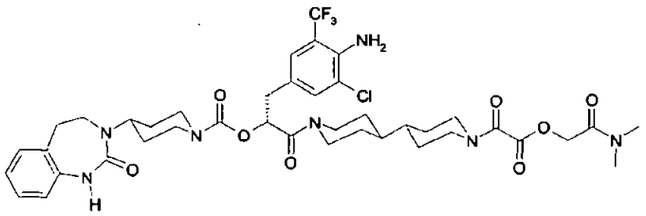


Hergestellt analog zu Beispiel 6.1 aus 40 mg (0.05 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxyoxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester und 3.6 mg (0.15 mmol) LiOH.

Ausbeute:	26 mg (67% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	5.0 min (Methode C)

Beispiel 13.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-dimethylcarbamoylmethoxyoxalyl-4,4'-bi-piperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester

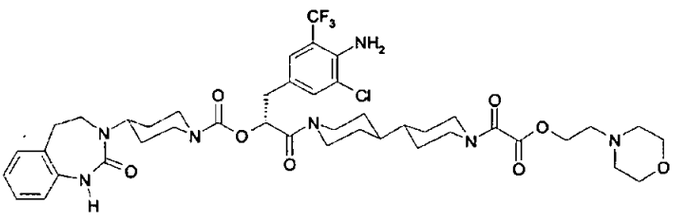


Hergestellt analog zu Beispiel 7.2 aus 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-oxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester und 15 mg (0.15 mmol) 2-Hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-acetamid.

Ausbeute:	70 mg (63% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 862/864 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	4.1 min (Methode B)

Beispiel 13.3

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

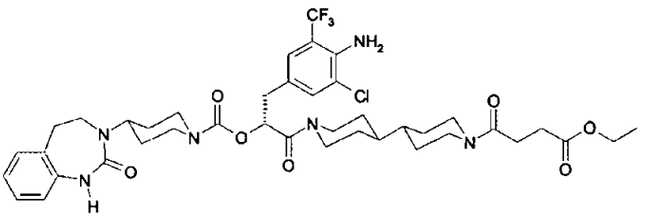


Hergestellt analog zu Beispiel 9.2 aus 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-oxalyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester und 18 µL (0.15 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol.

Ausbeute:	69 mg (60% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 890/892 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.6 min (Methode B)

Beispiel 14

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



Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 1 mL DMF wurden 64 mg (0.20 mmol) TBTU und 28 µL (0.50 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 59 mg (0.20 mmol) 4-[4,4']Bipiperidinyl-1-yl-4-oxo-buttersäureethylester (Amin A5) gegeben und dieses über Nacht bei RT geschüttelt. Nach Filtration über einen Spritzenfilter wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

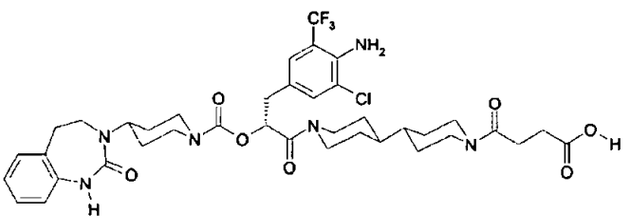
Ausbeute: 61 mg (41% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 833/835 (Cl)

R_f = 0.61 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 14.1

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



Zu einer Lösung aus 40 mg (0.05 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1'-(3-ethoxy-carbonyl-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 1.9 mg (0.08 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktions-

gemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand in 1 mL Wasser aufgenommen, mit Ameisensäure bis zur sauren Reaktion und mit 1 mL Acetonitril versetzt und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde in 1 mL DMF aufgenommen und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

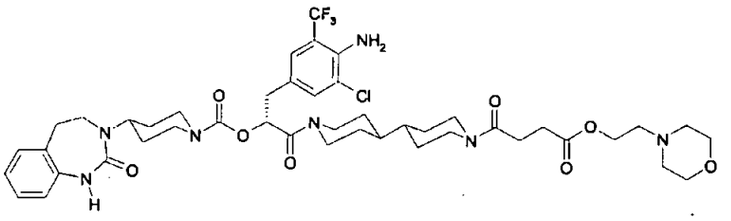
Ausbeute: 19 mg (39% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)

R_f = 0.16 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 14.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{1'-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonyl)-propionyl]-4,4'-bipiperidinyl-1-yl}-2-oxo-ethylester



Hergestellt analog zu Beispiel 9.2 aus 100 mg (0.12 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1'-(3-carboxy-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethylester und 17 µL (0.14 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol.

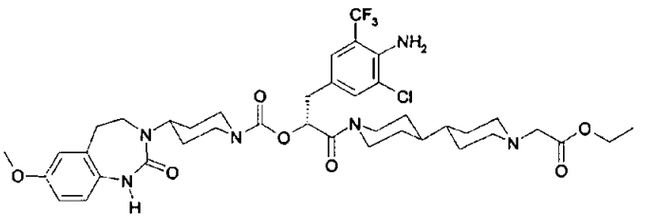
Ausbeute: 16 mg (14% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^{2+}$ = 459/460 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.7 min (Methode B)

Beispiel 15

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



15a) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-ethoxycarbonyl-ethylester

Zu einer Lösung von 0.79 g (6.42 mmol) DMAP in 50 mL Pyridin wurden 1.29 g (6.42 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Eine Lösung von 2.00 g (6.42 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureethylester in 15 mL Pyridin wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Dann erfolgte portionenweise die Zugabe von 1.77 g (6.42 mmol) 7-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on. Die Suspension wurde 72 h bei RT gerührt und dann i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit 200 mL EtOAc versetzt, mit 200 mL 15% K_2CO_3-Lösung gewaschen, die organische Phase abgetrennt und i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu MeOH/NH_3 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 1.80 g (46% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 613/615 (Cl)
R_f = 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

15b) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Zu einer Lösung von 1.80 g (2.94 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-ethoxycarbonyl-ethylester in 50 mL THF wurde eine Lösung von 0.11 g (4.50 mmol) LiOH in 50 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, verdünnte mit 100 mL Wasser und säuerte mit 1 M HCl an. Die ausgefallene Substanz wurde abgesaugt, mit 50 mL Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 65°C getrocknet.

Ausbeute: 1.60 g (93% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 585/587 (Cl)

15c) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester

Hergestellt analog zu Beispiel 9 aus 100 mg (0.17 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 48 mg (0.19 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester.

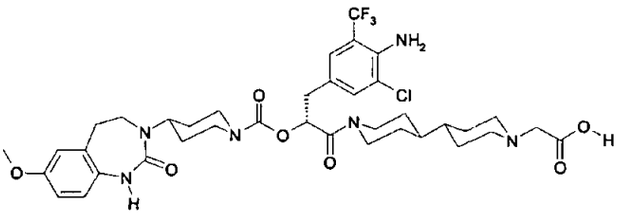
Ausbeute: 58 mg (41% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 821/823 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.0 min (Methode B)

Beispiel 15.1

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



Zu einer Lösung von 20 mg (0.02 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 1 mL THF wurde eine Lösung von 1 mg (0.04 mmol) LiOH in 1 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit einer Lösung von 1 mg LiOH in 1 mL Wasser versetzt und weitere 3 h bei RT gerührt. Man entfernt die Lösungsmittel im Stickstoffstrom, nahm den Rückstand im einem Gemisch aus Acetontril und Wasser auf und unterzog das Produkt einer Gefriertrocknung.

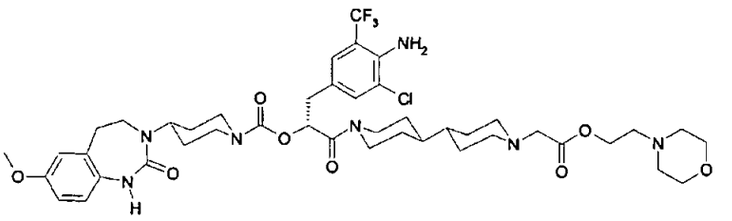
Ausbeute: 14 mg (72% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 793/795 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 2.6 min (Methode B)

Beispiel 15.2

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1'-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonyl-methyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethylester

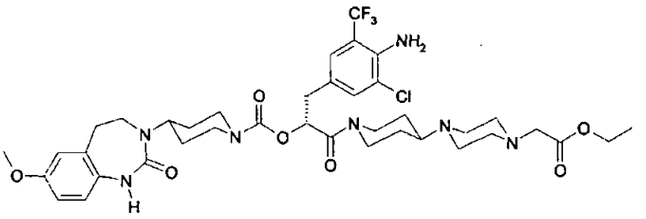


Zu einer Lösung von 230 mg (0.29 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 5 mL DMF wurden 113 mg (0.35 mmol) TBTU, 84 µL (0.60 mmol) Triethylamin und 39 mg (0.30 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf eine gesättigte $NaHCO_3$-Lösung gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und bei 40°C getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 25 mL trockenem Isopropanol gelöst und mit 0.5 M HCl in Isopropanol als Salz gefällt. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch diesen mit 5 mL Isopropanol und 30 mL DIPE und trocknete im Vakuumtrockenschrank über Nacht bei 30°C.

Ausbeute:	90 mg (34% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 906/908 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.1 min (Methode B)

Beispiel 16

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

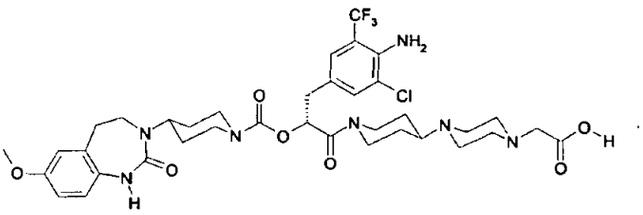


Hergestellt analog zu Beispiel 9 aus 100 mg (0.17 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 49 mg (0.19 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester.

Ausbeute:	62 mg (44% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 822/824 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.9 min (Methode B)

Beispiel 16.1

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

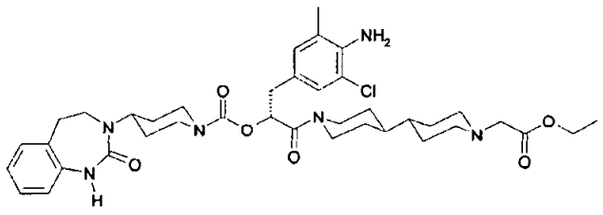


Hergestellt analog zu Beispiel 15.1 aus 20 mg (0.02 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 2 mg (0.08 mmol) LiOH.

Ausbeute:	19 mg (99% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 794/796 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.6 min (Methode B)

Beispiel 17

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



17a) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Mischung aus 72.8 g (330 mmol) 4-Brom-2-chlor-6-methyl-phenylamin und 58.0 g (397 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 970 mL Triethylamin und 1.2 L Acetonitril 15.4 g (49.1 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 11.0 g (49.0 mmol) $Pd(OAc)_2$ zugegeben und die Reaktionsmischung 18 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung filtriert, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 350 mL Wasser und 350 mL EtOAc verrührt. Die Lösungsmittel wurden abdekantiert, der Rückstand erneut mit 300 mL EtOAc verrührt, abgesaugt, mit wenig EtOAc und MTBE gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 40.6 g (44% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 283/285 (Cl)

R_f = 0.47 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

17b) 3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 28.0 g (99.0 mmol) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethylester in 250 mL 1,4-Dioxan und 125 mL HCl (4 M) 6 h bei 80°C gerührt. Man entfernte i.vac. die Lösungsmittel, verrieb den Rückstand mit Isopropanol und DIPE, saugte den Niederschlag ab und trocknete diesen bei 60°C. Das Produkt fiel als Hydrochlorid-Salz an, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 26.0 g (99% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 226/228 (Cl)

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

17c) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer auf ca. -30°C gekühlten Lösung von 13.0 g (49.2 mmol) 3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 17.0 mL (122.3 mmol) Triethylamin in 175 mL THF eine Lösung von 27.0 g (84.2 mmol) (1*R*)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 75 mL THF innerhalb von 15 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden unter Eiskühlung 150 mL 1 M NaOH zugetropft. Man versetzte mit 200 mL EtOAc, rührte 15 min nach, trennte die wässrige Phase ab und wusch die organische Phase zweimal mit je 50 mL 1 M NaOH, einmal mit 40 mL Wasser und stellte diese mit 4 M HCl sauer. Die organische Phase wurde abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit 250 mL methanolischer HCl (1.25 M) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand in wenig PE und EtOAc gelöst, auf Kieselgel gegeben und mit PE/EtOAc (2:1) eluiert. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 6.0 g (50% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 244/246 (Cl)

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

17d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 6.0 g (24.6 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 6.1 g (24.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on.

Das Methylester-Rohprodukt wurde in 100 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 1.0 g (40.9 mmol) LiOH in 50 mL Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h bei RT gerührt, mit Wasser verdünnt und das organische Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die wässrige Phase wurde mit 60 mL EtOAc gewaschen, mit 21 mL 4 M HCl angesäuert und 15 min bei RT nachgerührt. Man extrahierte dreimal mit je 150 mL DCM und trocknete die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH_3 70:27:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.88 g (7% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 501/503 (Cl)

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

17e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 5 aus 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 56 mg (0.22 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester

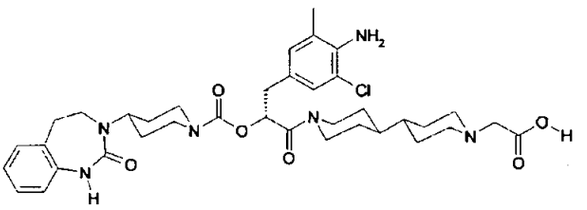
Ausbeute: 19 mg (13% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 737/739 (Cl)

R_f = 0.72 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Beispiel 17.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



Zu einer 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-chlor-5-methyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 7.0 mg (0.29 mmol) LiOH in 5 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, versetzte den wässrigen Rückstand mit 0.35 mL 1 M HCl und engte i.vac. ein. Der Rückstand wurde via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 8 mg (10% der Theorie)

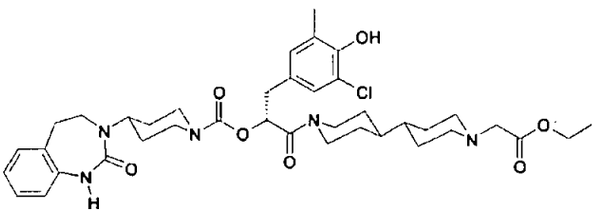
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 709/711 (Cl)

R_f = 0.21 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

251

Beispiel 18

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



18a) 2-Benzyloxy-5-brom-1-chlor-3-methyl-benzol

Zu einer Suspension von 10.2 g (46.1 mmol) 4-Brom-2-chlor-6-methyl-phenol und 30.0 g (217 mmol) K_2CO_3 in 130 mL DMF wurden 7.0 mL (57.7 mmol) Benzylbromid gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man filtrierte von unlöslichen Bestandteilen ab, engte das Filtrat i.vac. ein, versetzte mit Wasser und extrahierte erschöpfend mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 14.0 g (98% der Theorie)

R_f = 0.91 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18b) (*Z,E*)-2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-acrylsäuremethyl-ester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Mischung aus 28.0 g (89.9 mmol) 2-Benzyl-oxy-5-brom-1-chlor-3-methyl-benzol und 15.0 g (103 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäure-methylester in 260 mL Triethylamin und 400 mL Acetonitril 4.4 g (14.0 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan und 3.2 g (14.3 mmol) $Pd(OAc)_2$ zugegeben und die Reaktionsmischung 18 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 100 mL Wasser, 50 mL EtOAc und 50 mL PE verrührt und von unlöslichen Bestandteilen filtriert. Der Rückstand wurde in DCM/MeOH (5:1) aufgenommen, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und i.vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.5 g (37% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 374/376 (Cl)

R_f = 0.67 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18c) 3-(4-Benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 18.4 g (49.2 mmol) (*Z*,*E*)-2-Acetylamino-3-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methylphenyl)-acrylsäuremethylester in 150 mL 1,4-Dioxan wurden 75 mL 4 M HCl gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte i.vac. das 1,4-Dioxan, filtrierte das ausgefallene Produkt ab, löste dieses erneut in DIPE und trocknete über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 15.5 g (99% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 317/319 (Cl)

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

18d) (*R*)-3-(4-Benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer auf ca. -30°C gekühlten Lösung von 15.5 g (48.6 mmol) 3-(4-Benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 9.2 mL (66.2 mmol) Triethylamin in 200 mL THF eine Lösung von 27.6 g (86.0 mmol) (1*R*)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 100 mL THF innerhalb von 15 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden unter Eiskühlung 240 mL 1 M NaOH zugetropft. Man versetzte mit 400 mL EtOAc, rührte 15 min nach, trennte die wässrige Phase ab und wusch die organische Phase zweimal mit je 100 mL 1 M NaOH und einmal mit 100 mL Wasser. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonzentrierter HCl sauer gestellt, zweimal mit je 150 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit 150 mL methanolischer HCl (1.25 M) versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, versetzte den Rückstand mit 70 mL 15% K_2CO_3-Lösung und extrahierte zweimal mit je 50 mL EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und i.vac. eingeengt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.0 g (43% der Theorie)

ESI-MS: $(M+NH_4)^+$ = 352/354 (Cl)

R_f = 0.87 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 7.0 g (20.9 mmol) (*R*)-3-(4-Benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 5.2 g (21.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on.

Das Methylester-Rohprodukt wurde in 150 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 0.5 g (20.7 mmol) LiOH in 50 mL Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, mit Wasser verdünnt und das organische Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 60 mL EtOAc gewaschen, mit 21 mL 4 M HCl angesäuert und das sich bildende Öl erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 3.3 g (26% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 592/594 (Cl)

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

18f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-ethylester

Eine Suspension von 2.75 g (4.65 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-benzyloxy-3-chlor-5-methyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 1.0 g Rhodium auf Aluminiumoxid in 150 mL MeOH wurde 18 h bei 40°C und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit 0.5 g Rhodium auf Aluminiumoxid versetzt und weitere 6 h hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat i.vac. eingeengt. Das Rückstand, der mit ca. 50% des entsprechenden Methylesters verunreinigt war, wurde in 25 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 250 mg (10.23 mmol) LiOH in 15 mL Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, versetzte mit Wasser und 10.5 mL 1 M HCl, saugte das ausgefallene Produkt ab, wusch dieses mit wenig Wasser und trocknete es bei 60°C.

Ausbeute: 2.1 g (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 502/504 (Cl)

R_f = 0.12 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 5 aus 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-phenyl)-ethylester und 51 mg (0.20 mmol) [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester

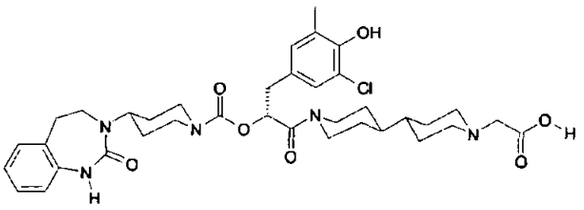
Ausbeute: 14 mg (9% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 738/740 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode B)

Beispiel 18.1

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-5-methyl-benzyl)-2-oxo-ethyl-ester



Zu einer Lösung von 38 mg (0.05 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3-chlor-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-2-(1'-ethoxy-carbonylmethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester in 1 mL THF wurde eine Lösung von 2.0 mg (0.08 mmol) LiOH in 1 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M HCl sauer gestellt und via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet.

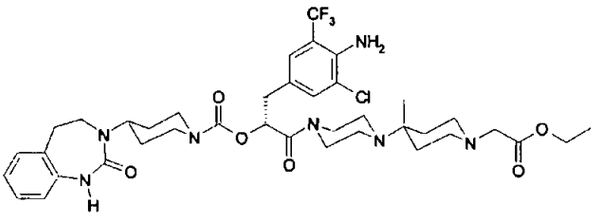
Ausbeute: 30 mg (82% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 710/712 (Cl)

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

Beispiel 19

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

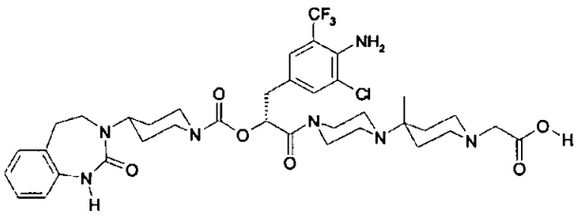


Zu einer Mischung von 250 mg (0.45 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 250 mg (0.50 mmol) (4-Methyl-4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-essigsäureethylester (Beispiel A7f) und 160 mg (0.50 mmol) TBTU in 2 mL DMF wurden 0.25 mL (1.18 mmol) Triethylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand via HPLC; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	225 mg (62% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.2 min (Methode B)

Beispiel 19.1

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



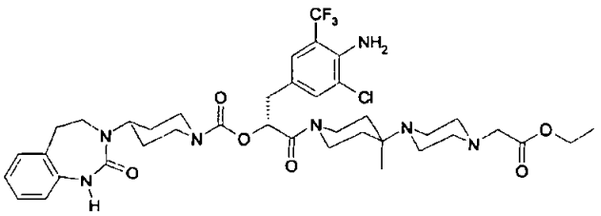
Zu 100 mg (0.12 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethoxy-carbonyl-

methyl-4-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 10.0 mg (0.42 mmol) LiOH in 5 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 0.42 mL (0.42 mmol) 1 M HCl und engte i.vac. ein. Der Rückstand wurde in wenig DCM/MeOH (1:1) aufgenommen, über wenig Kieselgel filtriert und mit DCM/MeOH (1:1) eluiert. Das Filtrat wurde i.vac. eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute:	95 mg (98% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.9 min (Methode B)

Beispiel 20

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

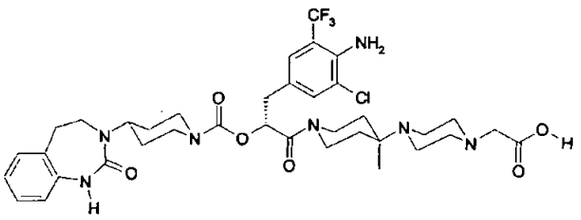


Zu einer Mischung von 250 mg (0.45 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 140 mg (0.49 mmol) [4-(4-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-essigsäureethylester (Beispiel A8b) und 160 mg (0.50 mmol) TBTU in 2 mL DMF wurden 0.10 mL (0.72 mmol) Triethylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Alox, Gradient DCM/MeOH 40:1 nach 30:1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt und via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	178 mg (49% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.8 min (Methode B)

Beispiel 20.1

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

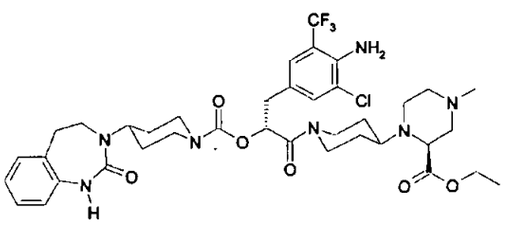


Hergestellt analog Beispiel 19.1 aus 100 mg (0.12 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester und 10.0 mg (0.42 mmol) LiOH.

Ausbeute:	42 mg (44% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.3 min (Methode B)

Beispiel 21

(*S*)-1-(1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester



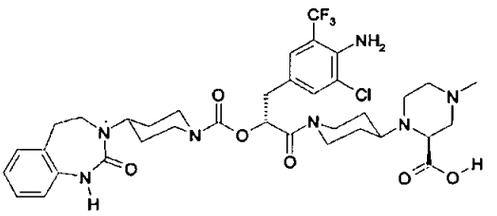
Zu einer Mischung von 260 mg (0.46 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 210 mg (0.58 mmol) (*S*)-4-Methyl-1-piperidin-4-yl-

piperazin-2-carbonsäureethylester (Beispiel A9f) und 170 mg (0.53 mmol) TBTU in 2.4 mL DMF wurden 0.40 mL (2.88 mmol) Triethylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 227 mg (61% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 3.4 min (Methode B)

Beispiel 21.1

(*S*)-1-(1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure

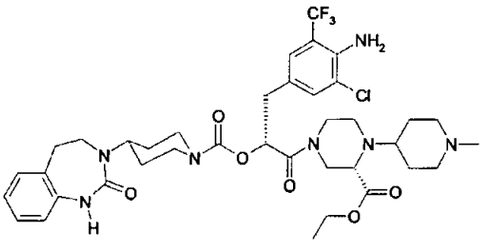


Zu 80.0 mg (0.10 mmol) (*S*)-1-(1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-piperidin-4-yl)-4-methyl-piperazin-2-carbonsäureethylester in 1 mL THF wurden 0.5 mL (1.00 mmol) 2 M LiOH-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Dieses wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 50 mg (65% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 3.0 min (Methode B)

Beispiel 22

(*S*)-4-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

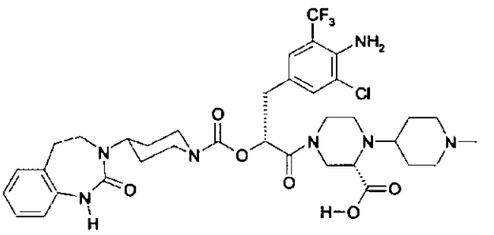


Zu einer Mischung von 200 mg (0.36 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 150 mg (0.58 mmol) (*S*)-1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester (Beispiel A10c) und 140 mg (0.44 mmol) TBTU in 2.0 mL DMF wurden 0.25 mL (2.88 mmol) Triethylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Dieses wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	84 mg (29% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.5 min (Methode B)

Beispiel 22.1

(*S*)-4-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure



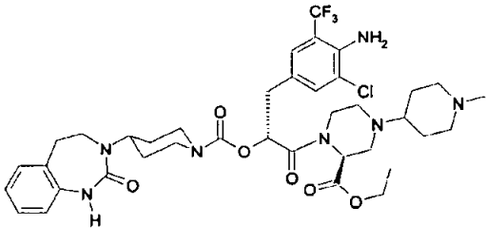
Zu 50.0 mg (0.06 mmol) (*S*)-4-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester in 0.8 mL THF wurden 0.26 mL (0.13 mmol) 0.5 M LiOH-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT

gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden weitere 50 µL (0.1 mmol) 0.5 M LiOH-Lösung zugegeben, weitere 4 h bei RT gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	22 mg (46% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.9 min (Methode B)

Beispiel 23

(*S*)-1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester

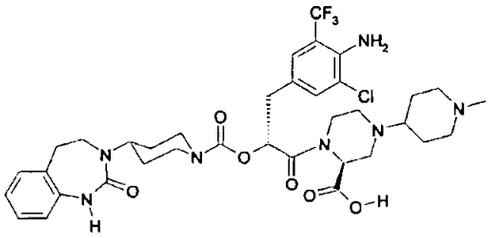


Zu einer Mischung von 700 mg (1.26 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 430 mg (1.41 mmol) (*S*)-4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäureethylester (Beispiel A11b) und 450 mg (1.40 mmol) TBTU in 7 mL DMF wurden 0.30 mL (2.16 mmol) Triethylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Man engte i.vac. ein, verrührte den Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung, extrahierte erschöpfend mit EtOAc und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	670 mg (67% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.4 min (Methode B)

Beispiel 23.1

(*S*)-1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure

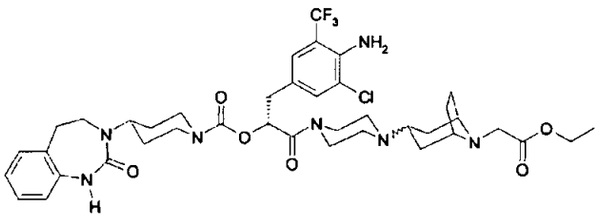


Hergestellt analog zu Beispiel 22.1 aus 80.0 mg (0.10 mmol) (*S*)-1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-2-carbonsäure-ethylester und 0.46 mL (0.23 mmol) 0.5 M LiOH-Lösung.

Ausbeute:	53 mg (69% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	2.9 min (Methode B)

Beispiel 24

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(8-ethoxycarbonylmethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]-oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester



Zu einer Mischung von 200 mg (0.45 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 128 mg (0.40 mmol) TBTU und 56 µL (0.40 mmol)

Triethylamin in 2 mL DMF wurden 113 mg (0.40 mmol) (3-Piperazin-1-yl-8-aza-bicyclo-[3.2.1]oct-8-yl)-essigsäureethylester (Beispiel A12d) gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Dieses wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und i.vac. eingeengt.

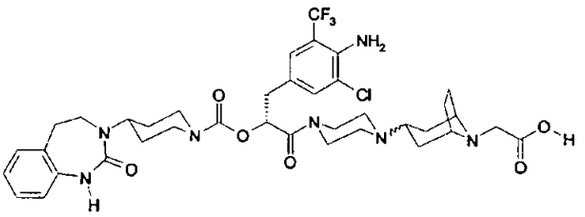
Ausbeute: 156 mg (53% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 818/820 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.1 min (Methode B)

Beispiel 24.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(8-carboxymethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester



Zu 40.0 mg (0.05 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(8-ethoxycarbonyl-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester in 1 mL THF wurde eine Lösung von 1.92 mg (0.08 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT geschüttelt. Die Lösungsmittel wurden im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

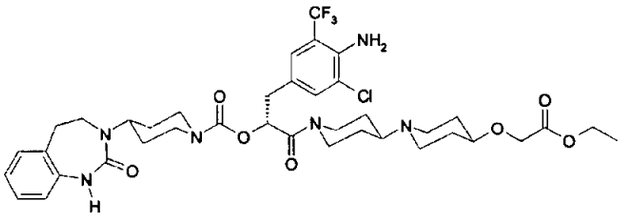
Ausbeute: 13 mg (34% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 790/792 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 2.7 min (Methode B)

Beispiel 25

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

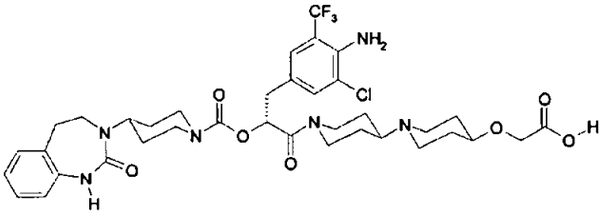


Zu einer Mischung von 300 mg (0.54 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 220 mg (0.64 mmol) ([1,4']Bipiperidinyl-4-yloxy)-essigsäureethylester (Beispiel A13c) und 200 mg (0.62 mmol) TBTU in 3 mL DMF wurden 0.30 mL (2.16 mmol) Triethylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man versetzte mit Eis und gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und filtrierte den Niederschlag ab. Dieser wurde in DCM und wenig EtOH aufgenommen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	170 mg (39% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 807/809 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.7 min (Methode B)

Beispiel 25.1

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

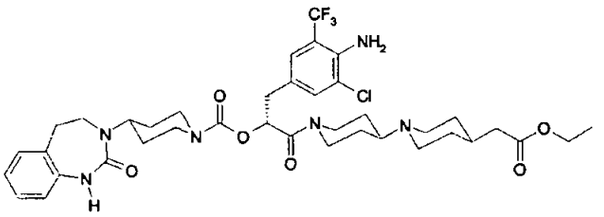


Zu 100 mg (0.12 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-ethoxycarbonyl-methoxy-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester in 8 mL THF wurde eine Lösung von 8.00 mg (0.33 mmol) LiOH in 2.5 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 0.34 mL (0.34 mmol) 1 M HCl und engte i.vac. ein. Der Rückstand wurde in DCM/MeOH aufgenommen, über wenig Kieselgel filtriert und mit DCM/MeOH (7:3) eluiert. Man engte i.vac. ein und trocknete den Rückstand im Hochvakuum.

Ausbeute:	61 mg (63% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 779/781 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.2 min (Methode B)

Beispiel 26

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



Zu 650 mg (1.17 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f) in 30 mL THF und 5 mL DMF wurden 200 µL (1.43 mmol) Triethylamin und 414 mg (1.29 mmol) TBTU gegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 422 mg (1.29 mmol) [1,4']Bipiperidinyl-4-yl-essigsäureethylester (A14b) und 330 µL (2.38 mmol) Triethylamin in 10 mL DCM und weiteres Rühren bei RT für 18 h. Man versetzte mit 50 mL halbgesättigter $NaHCO_3$-Lösung, extrahierte zweimal mit je 50 mL EtOAc, wusch die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

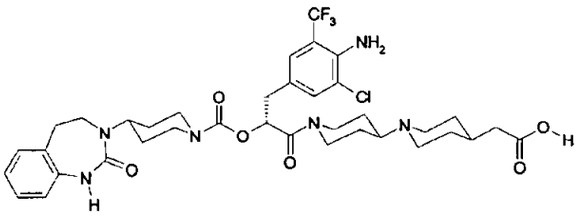
Ausbeute: 646 mg (70% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 791/793 (Cl)

R_f = 0.33 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Beispiel 26.1

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



Zu 100 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(4-ethoxycarbonyl-methyl-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 5.00 mg (0.21 mmol) LiOH in 3 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 Tage bei RT gerührt. Man engte i.vac. zur Trockene ein, nahm den Rückstand in 1 mL DMF auf und reinigte diesen via HPLC; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

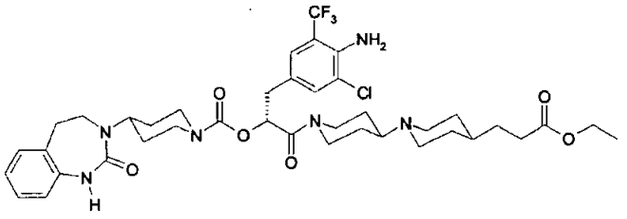
Ausbeute: 22 mg (22% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode B)

Beispiel 27

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

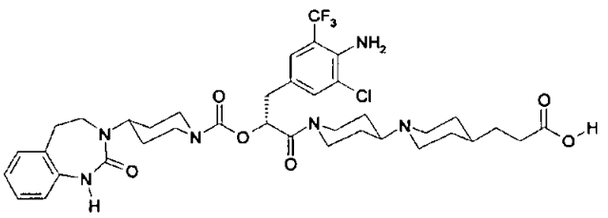


Hergestellt analog Beispiel 24 aus 500 mg (0.90 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f) und 341 mg (1.00 mmol) 3-[1,4']Bipiperidinyl-4-yl-propionsäureethylester (Beispiel A15b).

Ausbeute:	340 mg (47% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.6 min (Methode B)

Beispiel 27.1

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



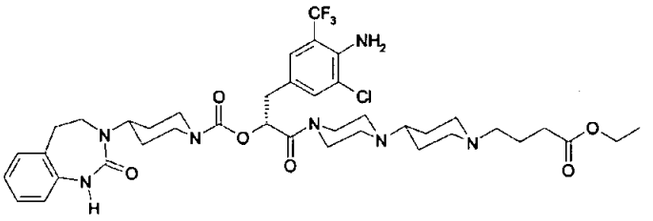
Zu 50 mg (0.06 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl]-2-oxo-ethylester in 3 mL THF wurde eine Lösung von 2.40 mg (0.10 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. THF wurde im Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	38 mg (79% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 3.4 min (Methode B)

Beispiel 28

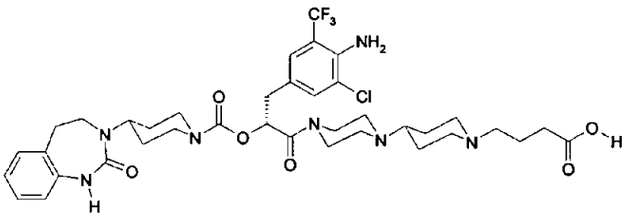
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester



Zu einer Mischung von 500 mg (0.90 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 321 mg (1.00 mmol) TBTU und 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin in 10 mL DMF wurden 283 mg (1.00 mmol) 4-(4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-buttersäureethylester (Beispiel A16b) gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Dieses wurde ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung verrührt, filtriert und getrocknet.
Ausbeute: 165 mg (22% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 3.1 min (Methode B)

Beispiel 28.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(3-carboxy-propyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester

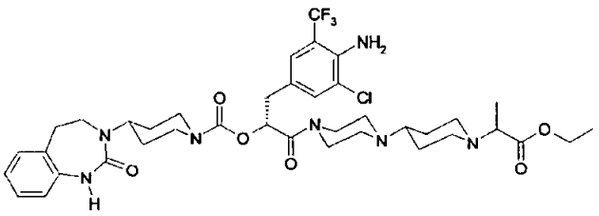


Hergestellt analog Beispiel 27.1 aus 50 mg (0.06 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester und 2.40 mg (0.10 mmol) LiOH.

Ausbeute:	29 mg (60% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.0 min (Methode B)

Beispiel 29

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



29a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester

Eine Mischung von 1.00 g (1.80 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester (Beispiel 1f), 546 mg (1.80 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-benzylester (Beispiel A17b), 643 mg (2.00 mmol) TBTU und 0.35 mL (2.50 mmol) Triethylamin in 10 mL DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 150 mL

15% K_2CO_3-Lösung, saugte den Niederschlag ab, wusch diesen mit 30 mL Wasser und trocknete das Rohprodukt bei 40°C im Trockenschrank.

Ausbeute: 1.50 g (99% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 840/842 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 3.7 min (Methode B)

Eine Suspension von 750 mg (0.89 mmol) des obigen Produktes und 600 mg Raney-Nickel in 50 mL MeOH wurde 30 h bei RT und 3447 hPa hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, i.vac. eingeengt und der Rückstand via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit 15% K_2CO_3-Lösung alkalisch gestellt, mit 100 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 30 mL DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 280 mg (44% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 706/708 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 2.8 min (Methode B)

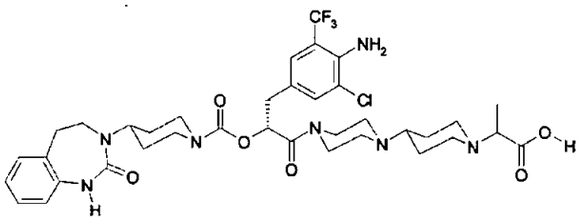
29b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(1-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester

Eine Mischung von 140 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester, 60.8 mg (0.44 mmol) K_2CO_3 und 29 µL (0.22 mmol) 2-Brompropionsäureethylester in 1.8 mL DMF wurde bei 50°C 2 h geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 111 mg (69% der Theorie)
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)
Retentionszeit (HPLC): 3.1 min (Methode B)

Beispiel 29.1

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

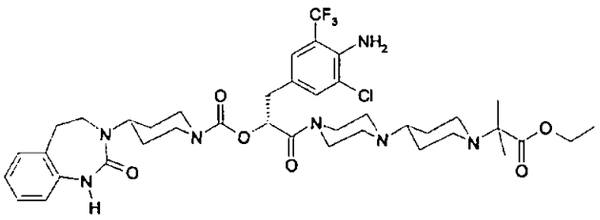


Zu 50 mg (0.06 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-{4-[1-(1-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-ethylester in 1 mL THF wurde eine Lösung von 2.4 mg (0.10 mmol) LiOH in 0.8 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT und 4 h bei 50°C geschüttelt. Dieses wurde anschließend ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	42 mg (87% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.0 min (Methode B)

Beispiel 30

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



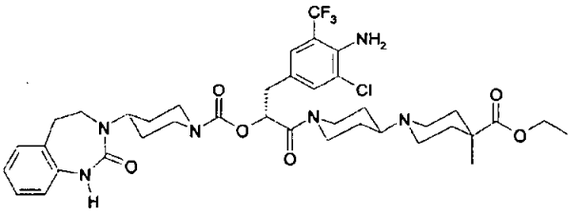
Eine Mischung von 140 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-

piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester (Beispiel 29a), 60.8 mg (0.44 mmol) K_2CO_3 und 45 µL (0.30 mmol) 2-Brom-2-methyl-propionsäureethylester in 1.8 mL DMF wurde bei 50°C 12 h und anschließend 48 h bei RT geschüttelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingeengt, der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung alkalisch gestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit 20 mL Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute:	85 mg (52% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	3.0 min (Methode B)

Beispiel 31

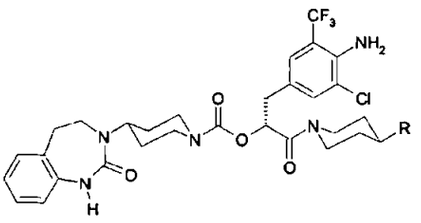
1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-4-carbonsäureethylester

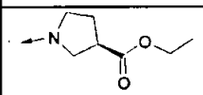
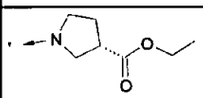
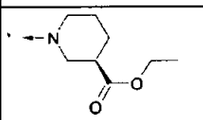
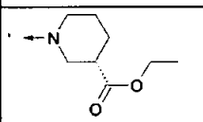


Eine Mischung von 127 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester (Beispiel 1g), 68.5 mg (0.40 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-carbonsäureethylester und 11 µL (0.2 mmol) AcOH in 2 mL DCM wurde 2 h bei RT gerührt, auf 0°C gekühlt, 2 h gerührt, dann mit 57.7 mg (0.26 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und über Nacht bei 0°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute:	85 mg (54% der Theorie)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 791/793 (Cl)
Retentionszeit (HPLC):	7.7 min (Methode C)

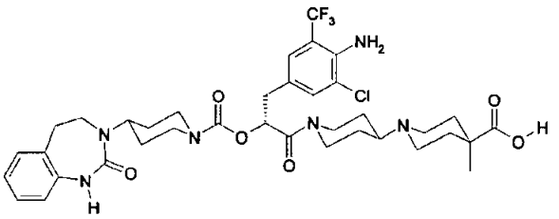
Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 127 mg 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester (Beispiel 1g) und der jeweils nötigen Menge der Aminkomponente hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
31.1		23	763/765 $[M+H]^+$	7.2 min (C)
31.2		74	763/765 $[M+H]^+$	7.1 min (C)
31.3		75	777/779 $[M+H]^+$	7.3 min (C)
31.4		72	777/779 $[M+H]^+$	7.3 min (C)

Beispiel 32

1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-4-carbonsäure



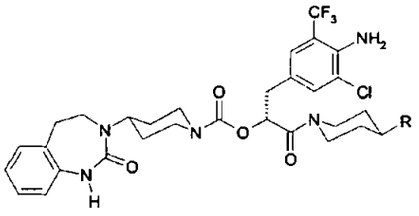
Zu 40 mg (0.05 mmol) 1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-4-methyl-1,4'-bipiperidinyl-4-carbonsäureethylester in 0.8 mL THF wurde eine Lösung von 2.00 mg (0.08 mmol) LiOH in 1 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT und 8 h bei 50°C gerührt. Dieses wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

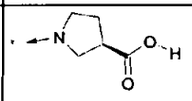
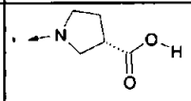
Ausbeute: 18 mg (47% der Theorie)

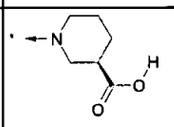
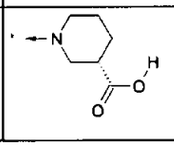
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.5 min (Methode B)

Analog wurden folgende Verbindungen aus jeweils 40 mg des entsprechenden Ethylesters hergestellt, wobei zur Hydrolyse nur 1 h bei RT nötig war:

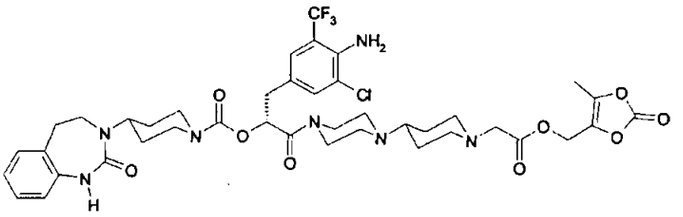


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
32.1		93	735/737 $[M+H]^+$	3.3 min (B)
32.2		73	735/737 $[M+H]^+$	3.3 min (B)

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC (Methode)
32.3		73	749/751 $[M+H]^+$	3.3 min (B)
32.4		80	749/751 $[M+H]^+$	3.5 min (B)

Beispiel 33

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



Eine Mischung aus 185 mg (0.24 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 4.1), 25 mg (0.25 mmol) $KHCO_3$ und 50 mg (0.26 mmol) 4-Brommethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-on in 1 mL DMF wurde über Nacht bei RT geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Spritzenfilter filtriert und via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

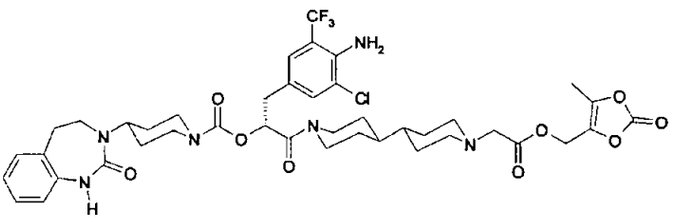
Ausbeute: 14 mg (7% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 876/878 (Cl)

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

Beispiel 33.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1'-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethoxy-carbonylmethyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethylester



Hergestellt analog Beispiel 33 aus 150 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 3.1) und 50 mg (0.26 mmol) 4-Brommethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-on.

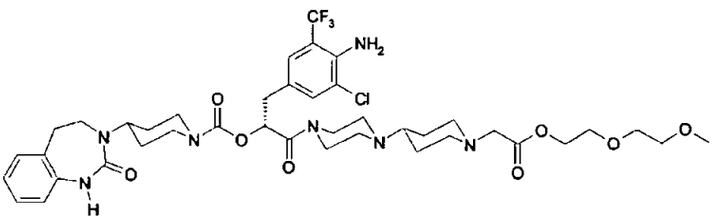
Ausbeute: 8 mg (5% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 875/877 (Cl)

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

Beispiel 34

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



Zu einer Mischung aus 75 mg (0.10 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester (Beispiel 4.1), 35 mg (0.11 mmol) TBTU und 28 µL (0.20 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurden 13 µL (0.11 mmol)

2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Dieses wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

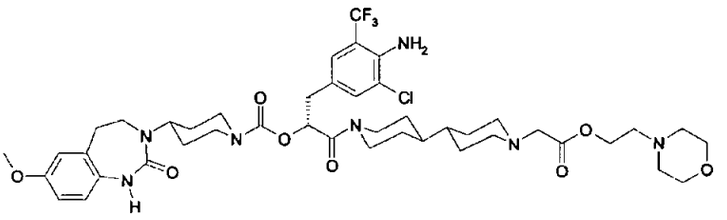
Ausbeute: 22 mg (26% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 866/868 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode B)

Beispiel 35

4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1'-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonyl-methyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-2-oxo-ethylester



Eine Mischung aus 230 mg (0.29 mmol) 4-(7-Methoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester (Beispiel 15.1), 113 mg (0.35 mmol) TBTU, 84 µL (0.60 mmol) Triethylamin und 39.3 mg (0.30 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol in 5 mL DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte $NaHCO_3$-Lösung gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und bei 40°C getrocknet. Dieses wurde in 25 mL Isopropanol gelöst und durch Zugabe von 0.5 M HCl in Isopropanol als Hydrochlorid Salz gefällt. Dieses wurde abgesaugt, mit 5 mL Isopropanol und 30 mL DIPE gewaschen und bei 30°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 90 mg (34% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 906/908 (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 3.1 min (Methode B)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	50.0 mg
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:
Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:
Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:
1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	µl

Herstellungsverfahren:
Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
Benzalkoniumchlorid	0.025	mg

Dinatriumedetat	0.05	mg
Wasser gereinigt ad	0.1	ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (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 = $Na_2HPO_4*2H_2O$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 20 ml

Herstellung:
Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (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:

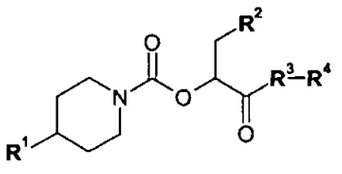
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

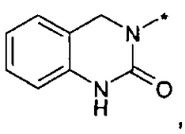
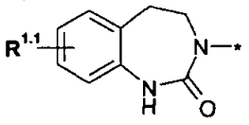
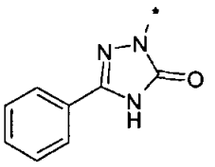
PATENTANSPRÜCHE

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel I



in der

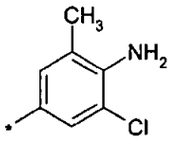
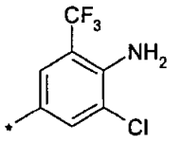
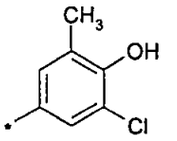
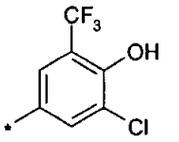
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


, 
und 
,

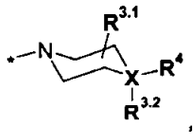
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus


, 
, 
und 
,

R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formel II


,

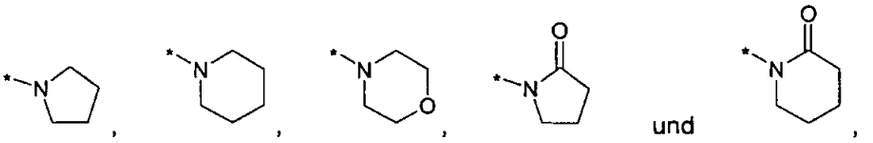
worin

X N oder C,

$\mathbf{R^{3.1}}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $\mathbf{R^{3.1.1}}$-O-C(O)-,

$\mathbf{R^{3.1.1}}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $\mathbf{R^{3.1.1.1}}$-C_{2-4}-alkylen-,

$\mathbf{R^{3.1.1.1}}$ eine Gruppe ausgewählt aus



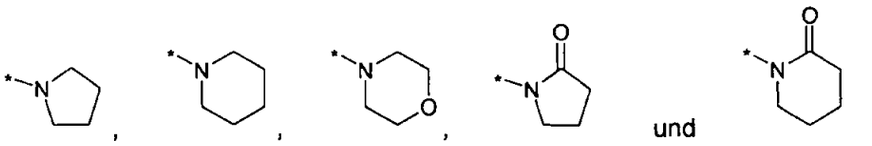
und

$\mathbf{R^{3.2}}$ *ein freies Elektronenpaar, wenn* **X** = N ist, oder

$\mathbf{R^{3.2}}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $\mathbf{R^{3.2.1}}$-O-C(O)-, wenn **X** = C ist,

$\mathbf{R^{3.2.1}}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $\mathbf{R^{3.2.1.1}}$-C_{2-4}-alkylen-,

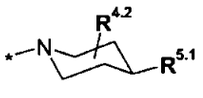
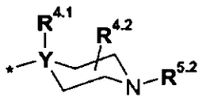
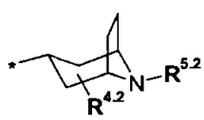
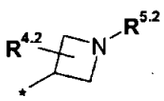
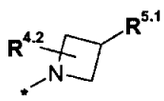
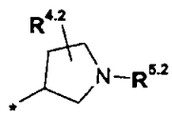
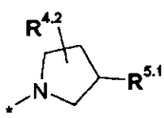
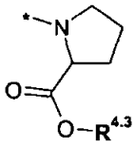
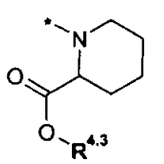
$\mathbf{R^{3.2.1.1}}$ eine Gruppe ausgewählt aus



und

darstellt,

$\mathbf{R^4}$ eine Gruppe der allgemeinen Formeln III

worin

Y C und

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, oder

Y N und

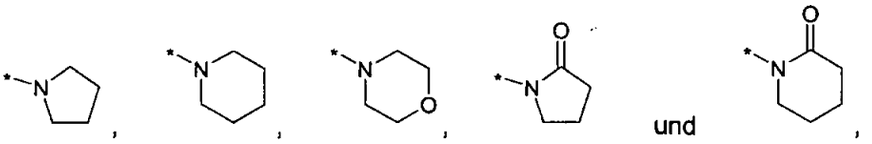
$R^{4.1}$ ein freies Elektronenpaar darstellt,

mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder **$R^{4.2.1}$**-O-C(O)-,

$R^{4.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder **$R^{4.2.1.1}$**-C_{2-4}-alkylen-,

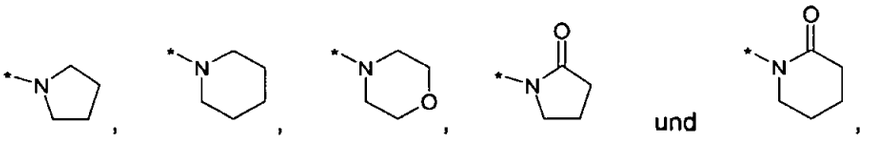
$R^{4.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



darstellt, und

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen- und

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

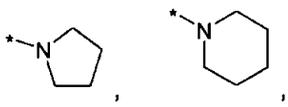


darstellt,

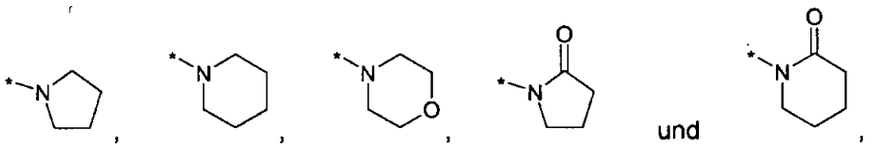
$R^{5.1}$ H, C_{1-3}-Alkyl-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen--, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus

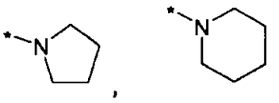


und

$R^{5.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

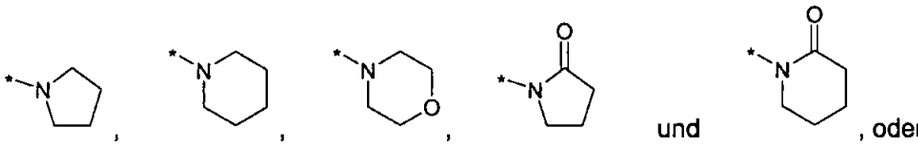
$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen--, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



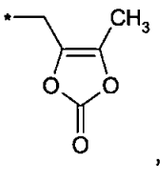
und

$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



und , oder

$R^{5.2.1}$ eine Gruppe der Formel

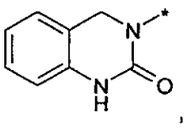
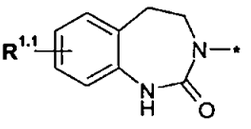
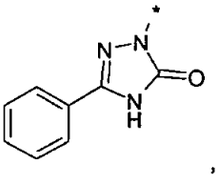


bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ oder $R^{5.2}$ einen anderen Rest als H oder C_{1-3}-Alkyl- bedeuten,

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.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

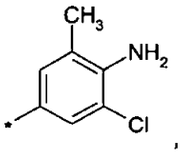
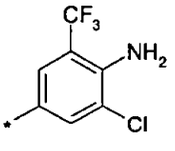
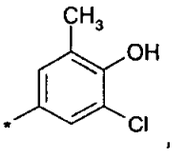
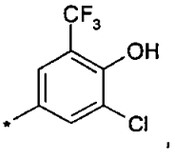
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

,

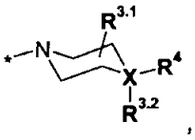
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,
und

,

R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formel II



worin

X N oder C,

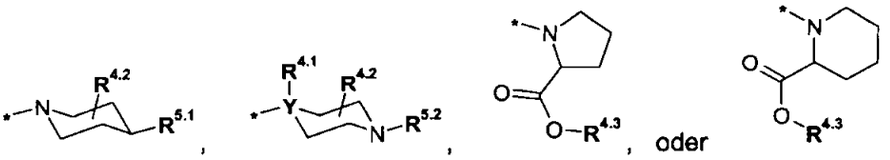
$R^{3.1}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{3.1.1}$-(O)C-,

$R^{3.1.1}$ HO, C_{1-6}-Alkyl-O-,

$R^{3.2}$ ein freies Elektronenpaar, wenn **X** = N ist, oder

$R^{3.2}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, wenn **X** = C ist, darstellt,

R^4 eine Gruppe der allgemeinen Formeln **III**



worin

Y C und

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-, oder

Y N und

$R^{4.1}$ ein freies Elektronenpaar darstellt,

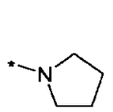
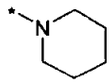
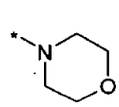
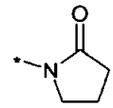
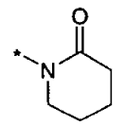
mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{4.2.1}$-(O)C-,

$R^{4.2.1}$ HO, C_{1-6}-Alkyl-O- darstellt, und

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

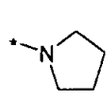
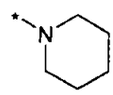
$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus





und


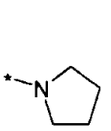
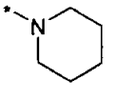
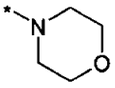
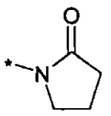
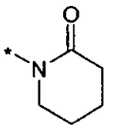
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen--, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

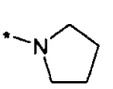
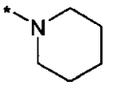
$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,

und

,

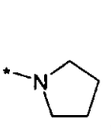
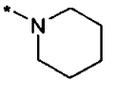
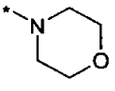
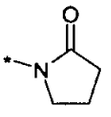
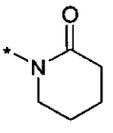
$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen--, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

und

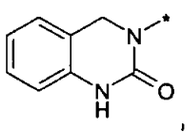
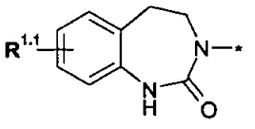
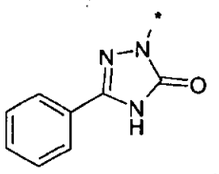
$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,

und

,

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.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

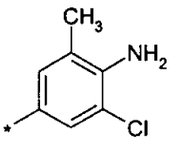
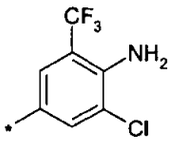
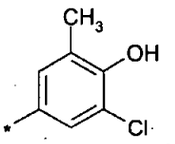
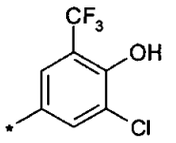
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



und


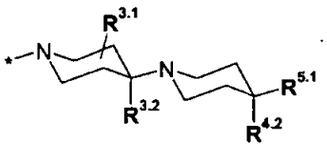
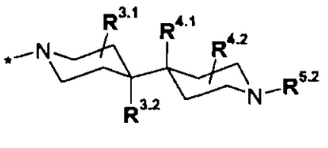
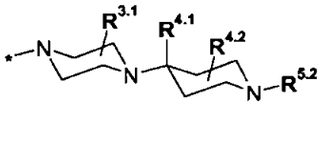
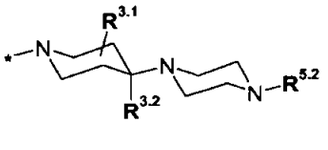
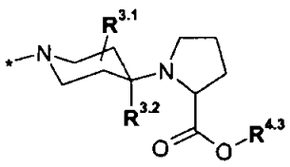
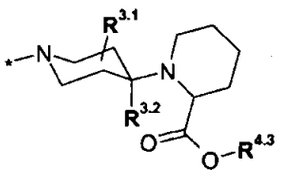
worin

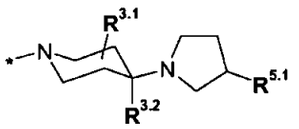
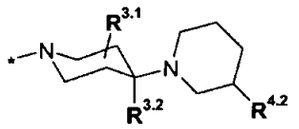
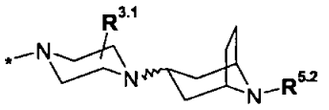
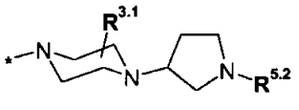
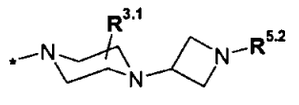
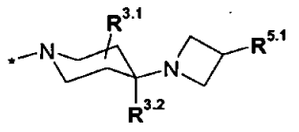
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**

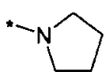
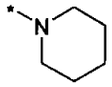
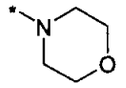
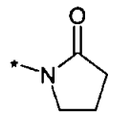
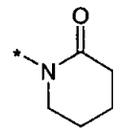







worin

$R^{3.1}$ H, H_3C- oder $R^{3.1.1}$-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.1.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

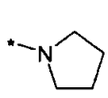
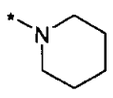
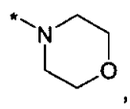
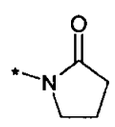
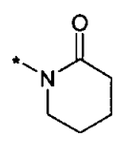
$R^{3.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

 ,  ,  ,  und  ,

$R^{3.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{3.2.1}$-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{3.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

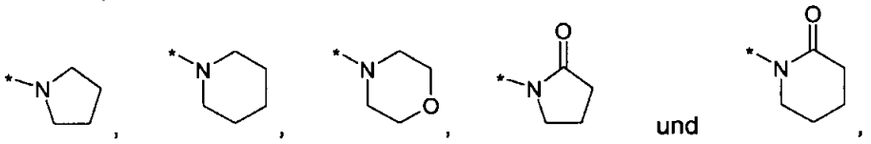
 ,  ,  ,  und  ,,

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.2}$ H, C_{1-3}-Alkyl- oder $R^{4.2.1}$-O-C(O)-,

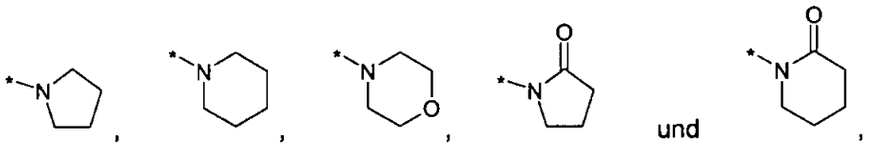
$R^{4.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{4.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-, und

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



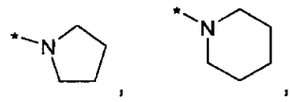
darstellt,

$R^{5.1}$ H, H_3C-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

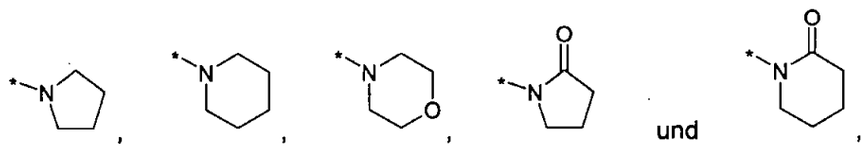
$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $(C_{1-6}$-Alkyl$)_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-,

C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus

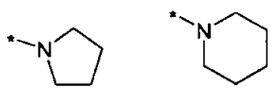


und

$R^{5.2}$ H, H_3C-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

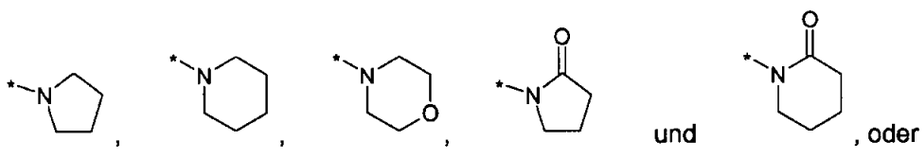
$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



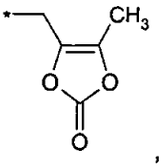
und

$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



und , oder

$R^{5.2.1}$ eine Gruppe der Formel



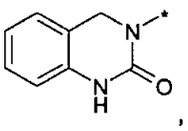
,

bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ oder $R^{5.2}$ einen anderen Rest als H oder C_{1-3}-Alkyl- bedeuten,

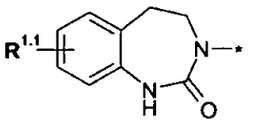
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

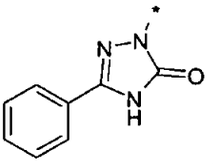
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



,



und

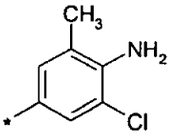


,

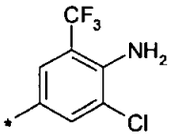
worin

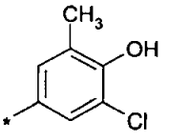
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



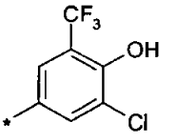
,





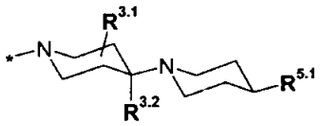
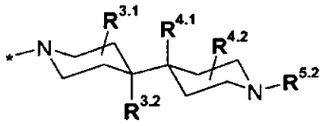
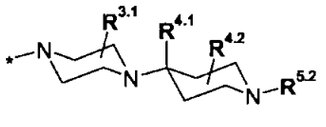
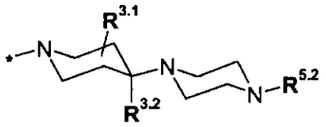
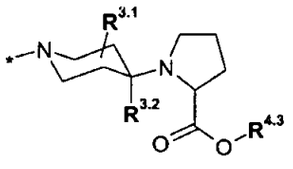
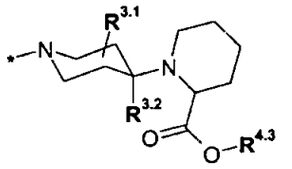
,

und



,

R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln IV

worin

$R^{3.1}$ H,

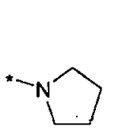
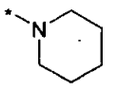
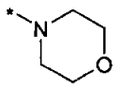
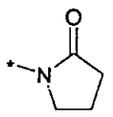
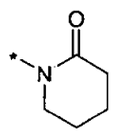
$R^{3.2}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3}-Alkyl-,

$R^{4.2}$ H,

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-3}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

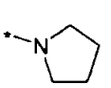
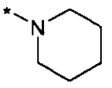




und


darstellt,

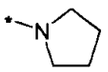
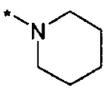
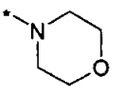
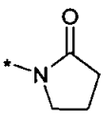
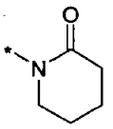
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

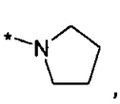
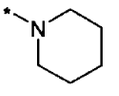
$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus





und


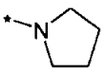
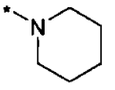
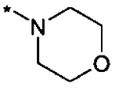
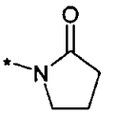
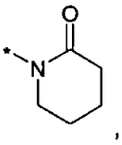
$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C_{1-3}-alkylen-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,  und

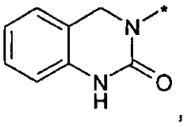
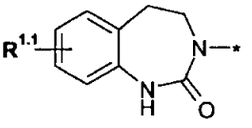
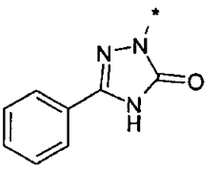
$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


, 
, 
,  und 
,

bedeutet, 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.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in der

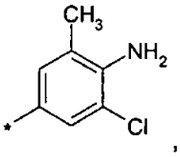
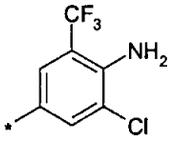
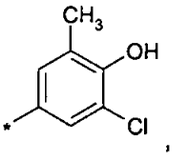
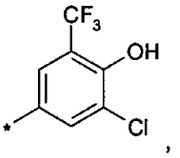
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,  und 
,

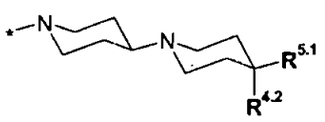
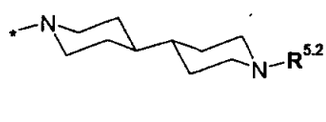
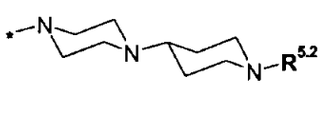
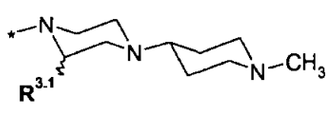
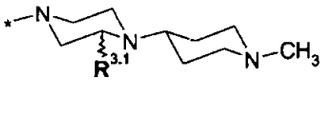
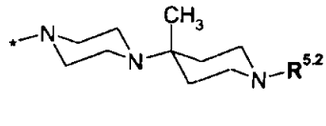
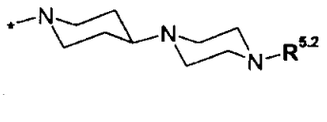
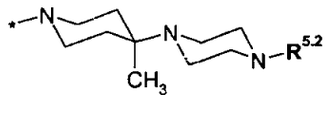
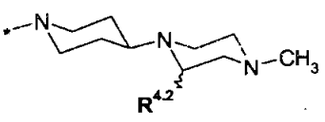
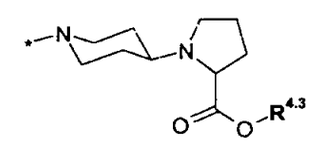
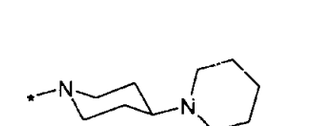
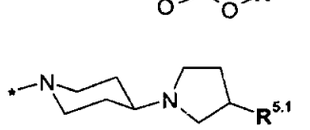
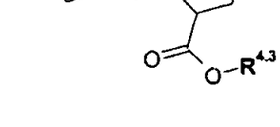
worin

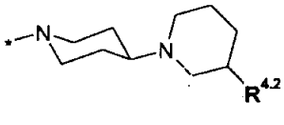
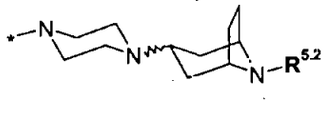
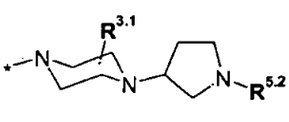
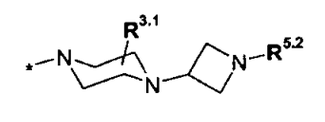
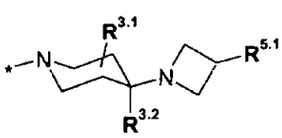
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus


, 
, 
, und 
,

R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**



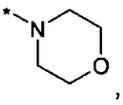
worin

$R^{3.1}$ H oder $R^{3.1.1}$-O-C(O)-,

301

$R^{3.1.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.1.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

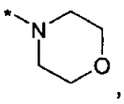
$R^{3.1.1.1}$ eine Gruppe



$R^{3.2}$ H, H_3C- oder $R^{3.2.1}$-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{3.2.1.1}$-C_{2-4}-alkylen-,

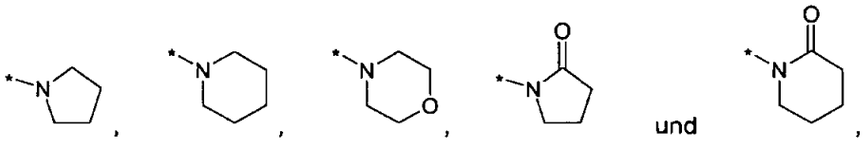
$R^{3.2.1.1}$ eine Gruppe



$R^{4.2}$ H oder H_3C-,

$R^{4.3}$ H, C_{1-6}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2N$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{4.3.1}$-C_{2-4}-alkylen-, und

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



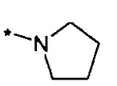
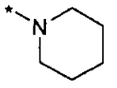
darstellt,

$R^{5.1}$ H, H_3C-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-N(C_{1-3}-alkyl)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-,

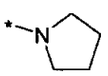
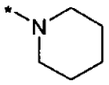
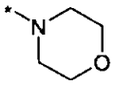
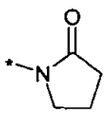
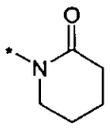
$R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O-
$R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)- oder $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-methyl-, HO-C_{2-4}-alkylen-,
C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-,
(C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-,
(C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-,
C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-,
$R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

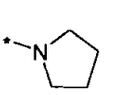
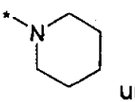
$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,

,

,

und

,

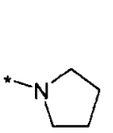
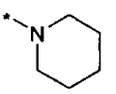
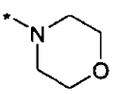
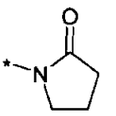
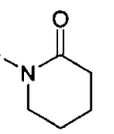
$R^{5.2}$ H, H_3C-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder
$R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-methyl-, HO-C_{2-4}-alkylen-,
C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-O-C_{2-4}-alkylen-,
H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-,
H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-,
(C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-,
C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder
$R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

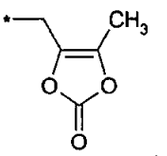
$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus


,  und

$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe darstellt ausgewählt aus


, 
, 
,  und  , oder

$R^{5.2.1}$ eine Gruppe der Formel

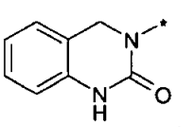
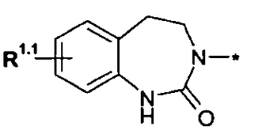
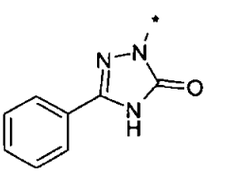

,

bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ oder $R^{5.2}$ einen anderen Rest als H, H_3C- oder C_{1-3}-Alkyl- bedeutet,

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.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

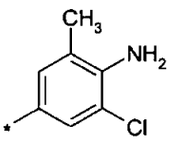
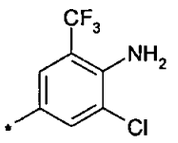
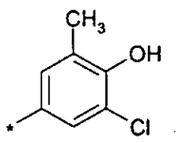
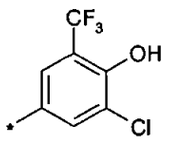
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus


,  und 
,

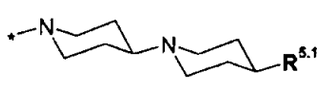
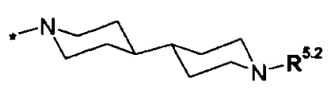
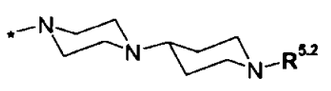
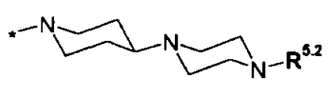
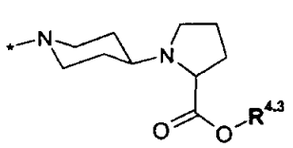
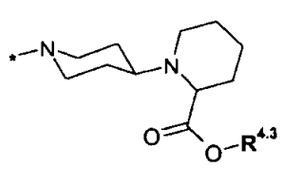
worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus




und


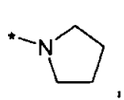
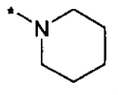
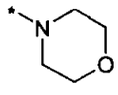
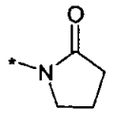
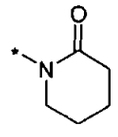
R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**

worin

$R^{4.3}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-C_{2-4}-alkylen-, $(C_{1-3}$-Alkyl$)_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder **$R^{4.3.1}$**-C_{2-4}-alkylen-,

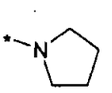
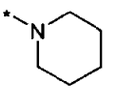
$R^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus





und


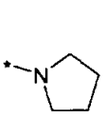
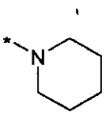
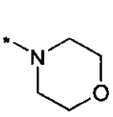
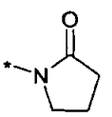
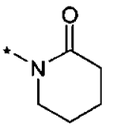
$R^{5.1}$ **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-NH-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-O-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-C(O)- oder **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.1.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.1.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

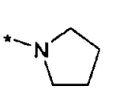
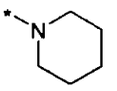
$R^{5.1.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus





und


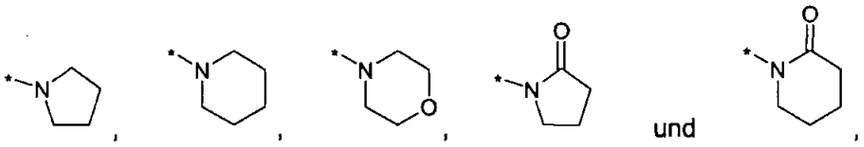
$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C_{1-3}-alkylen-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, C_{1-8}-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-CH_2-, HO-C_{2-4}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C_{2-4}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C_{2-4}-alkylen-, H_2N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)-NH-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, (C_{1-6}-Alkyl)$_2$N-C(O)-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, C_{1-6}-Alkyl-O-C(O)-O-C_{1-3}-alkylen-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-C_{1-3}-alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$-C_{2-4}-alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

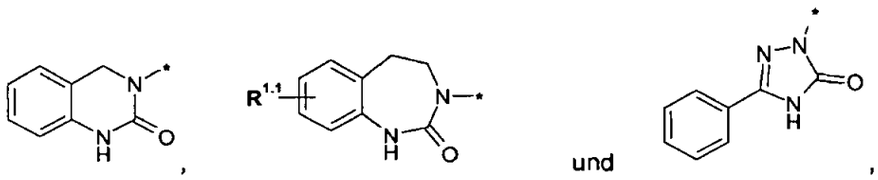
$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe ausgewählt aus



bedeutet, 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.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

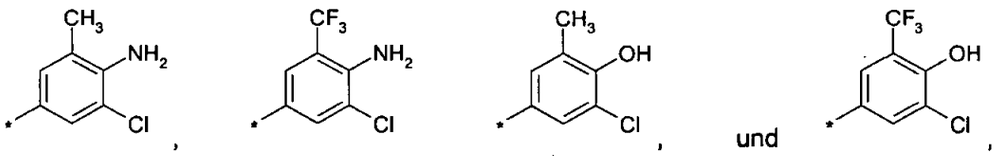
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



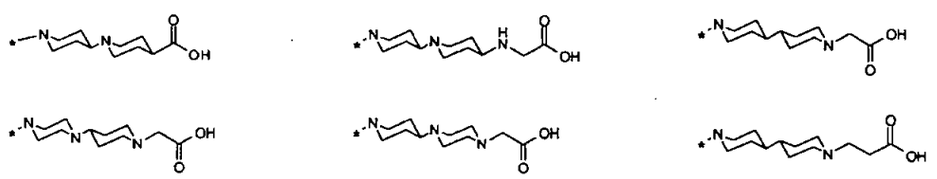
worin

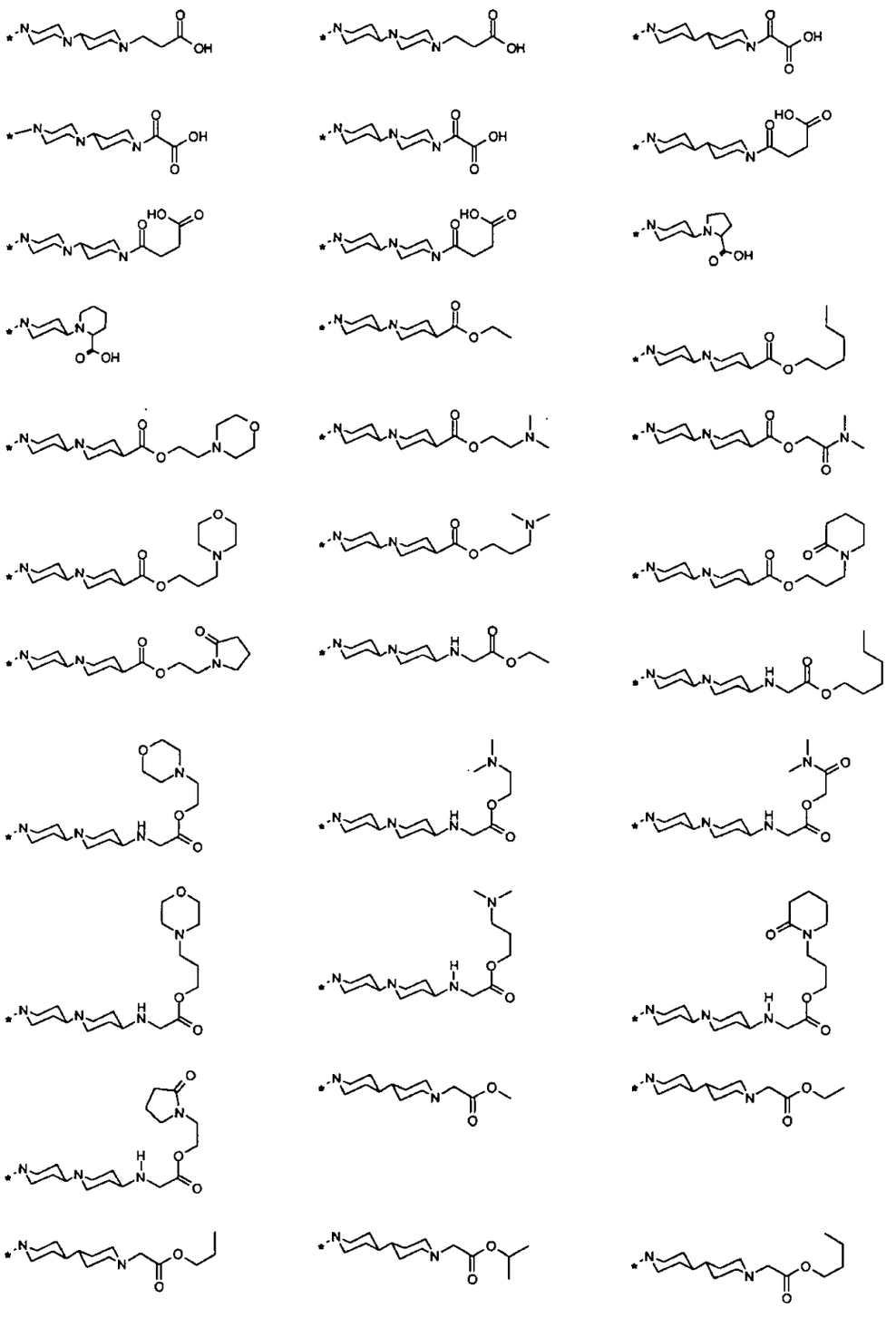
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

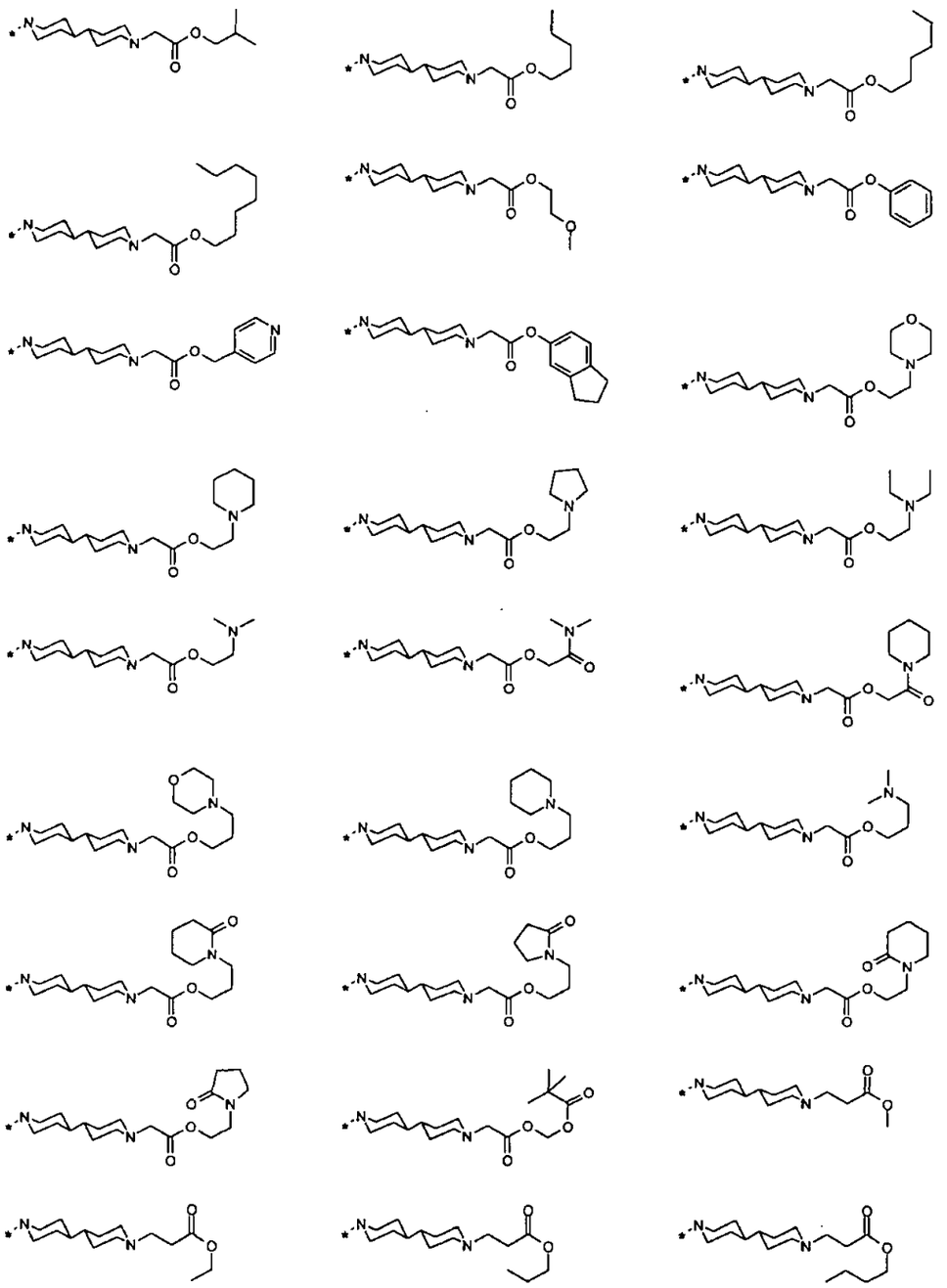
R^2 eine Gruppe ausgewählt aus

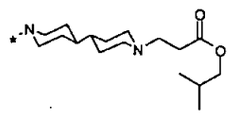
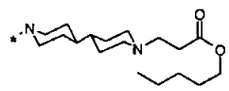
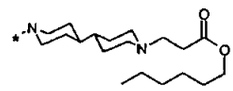
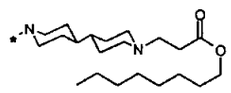
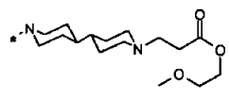
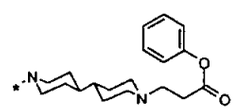
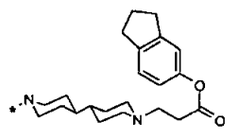
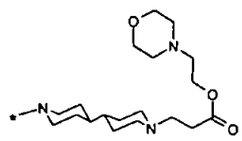
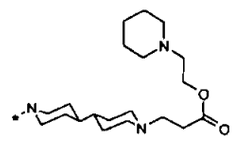
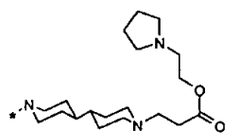
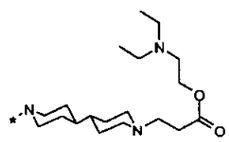
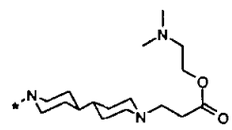
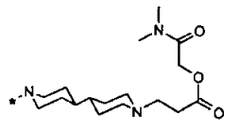
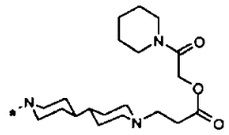
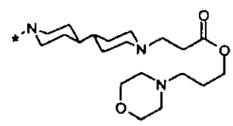
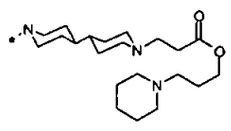
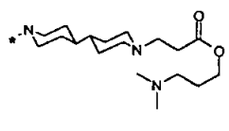
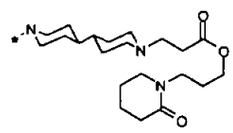
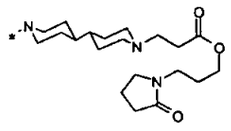
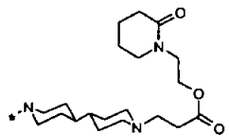
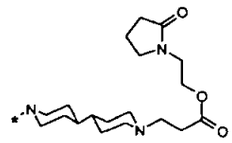
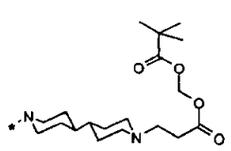
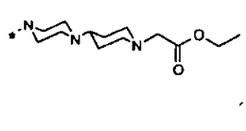
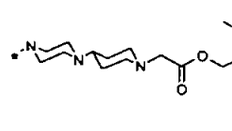
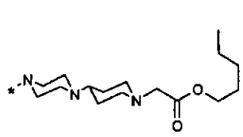
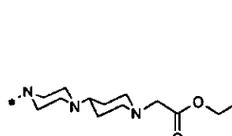
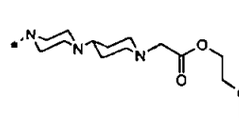


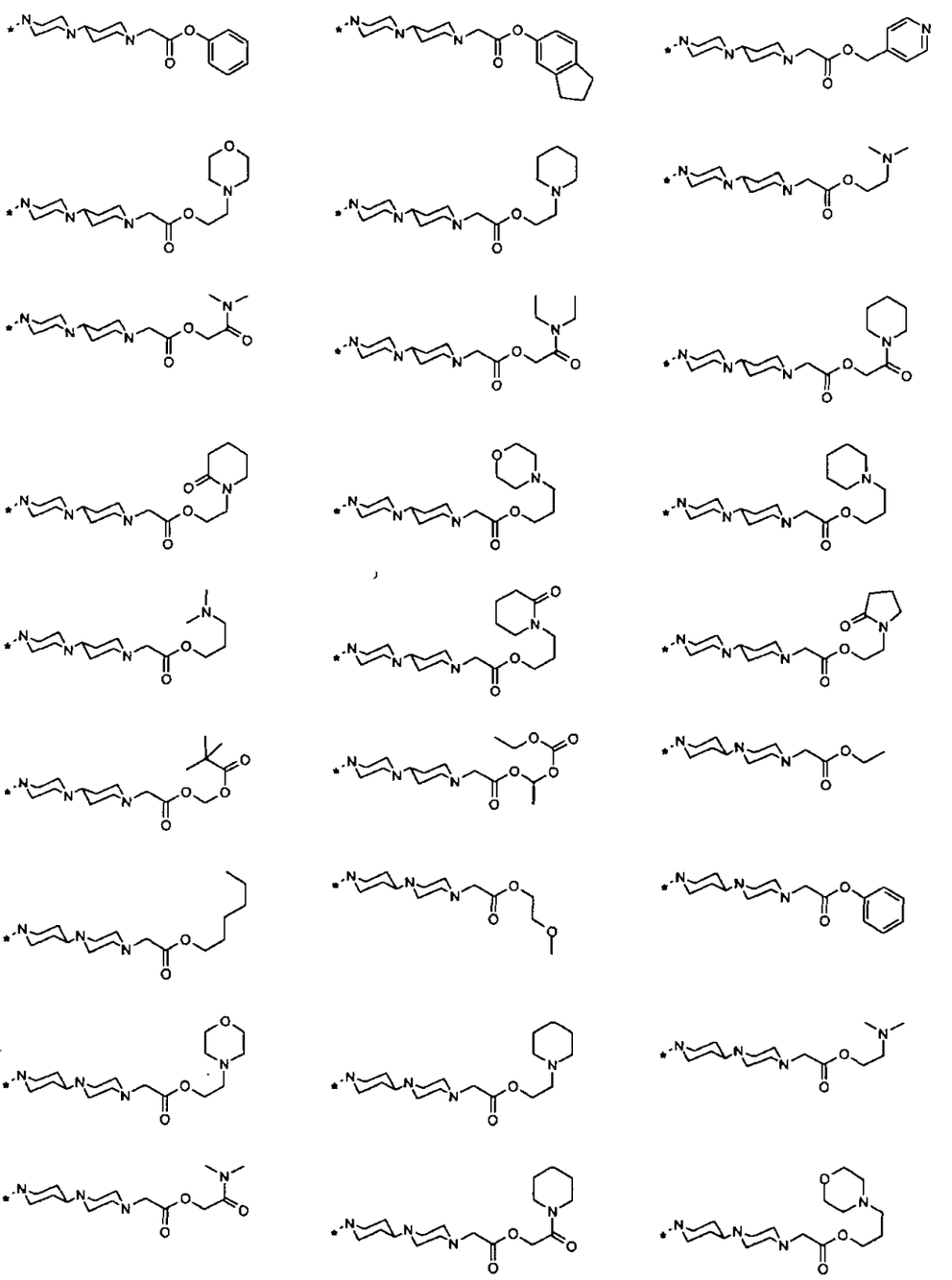
R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der Formeln **IV**

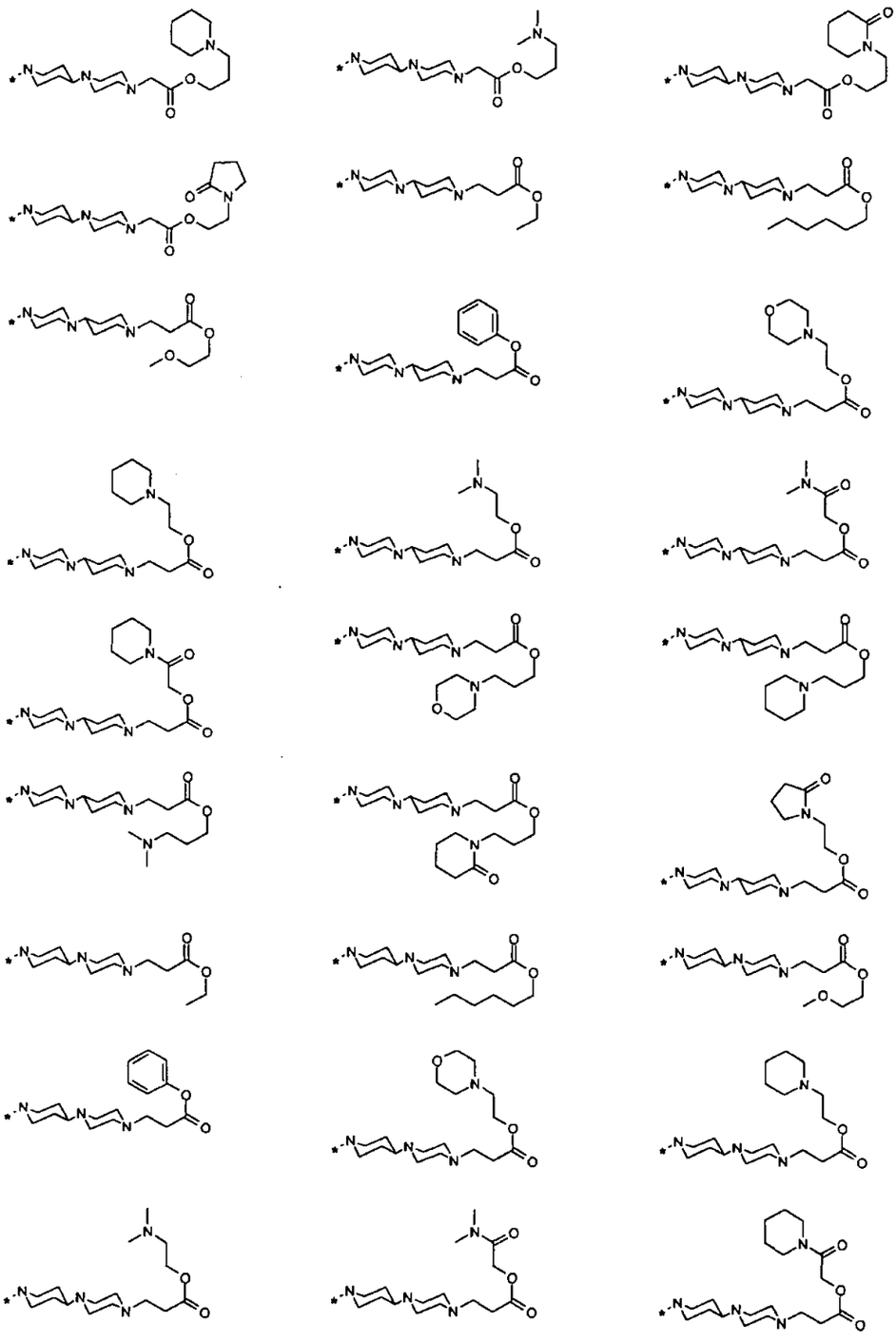


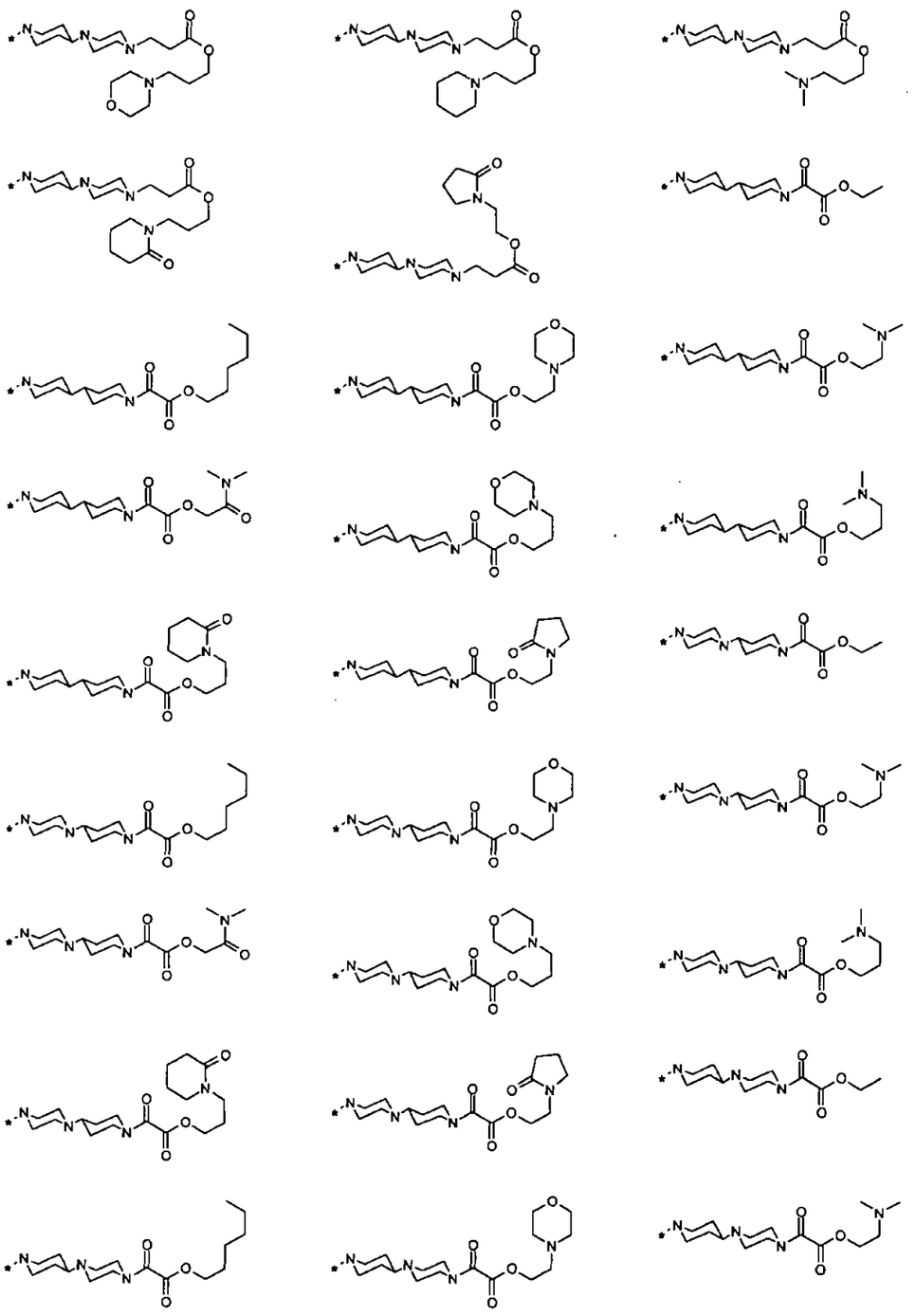


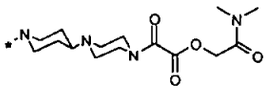
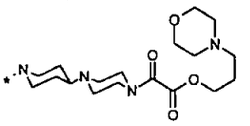
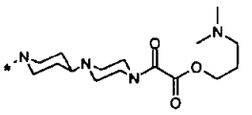
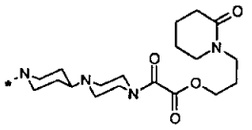
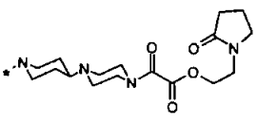
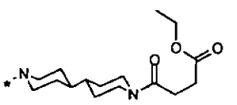
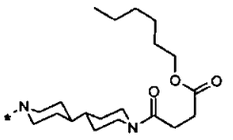
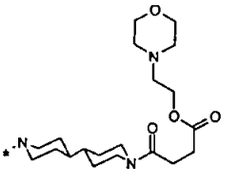
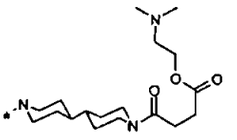
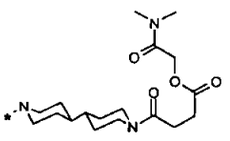
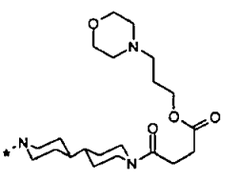
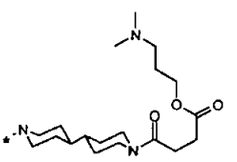
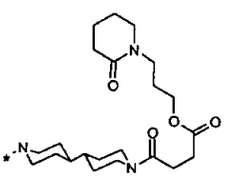
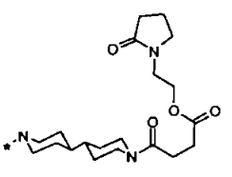
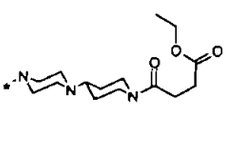
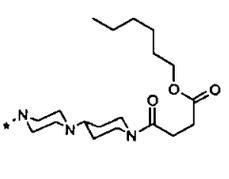
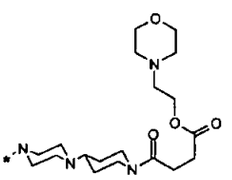
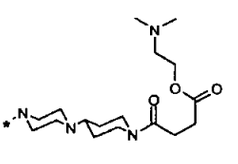
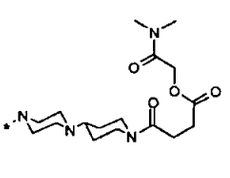
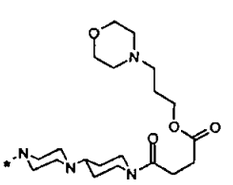
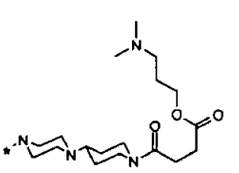


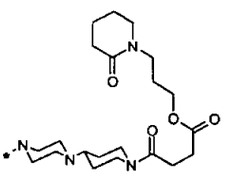
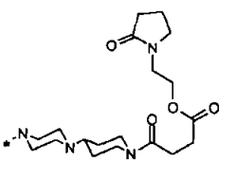
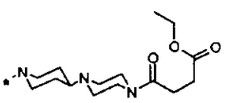
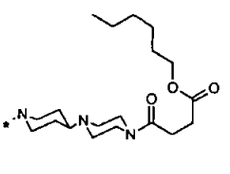
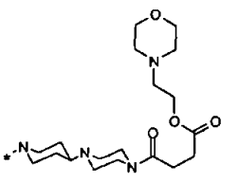
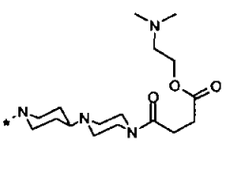
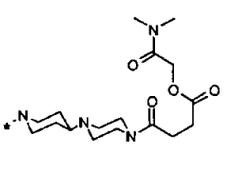
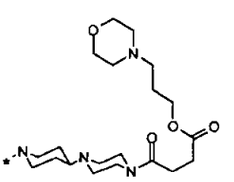
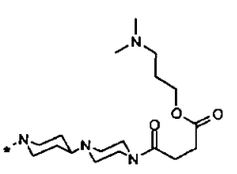
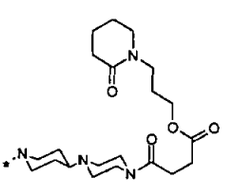
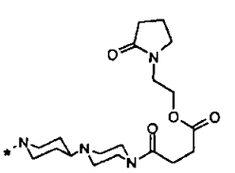
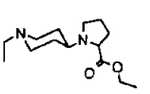
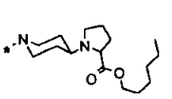
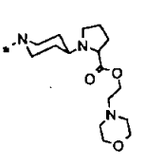
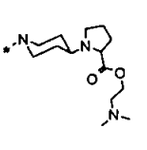
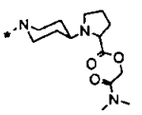
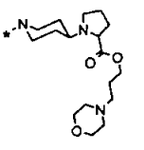
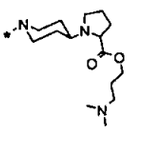
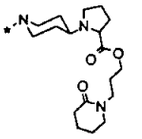
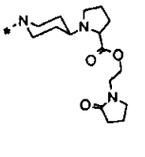
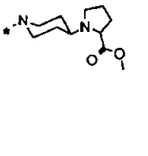
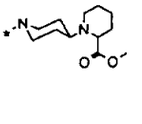
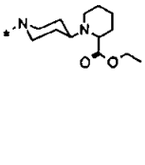
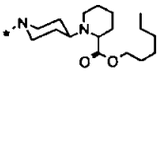




























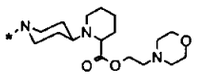
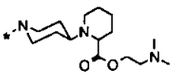
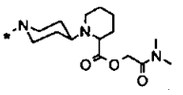
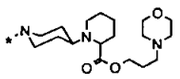
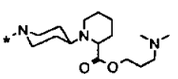
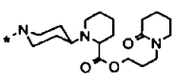
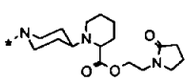
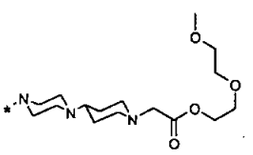
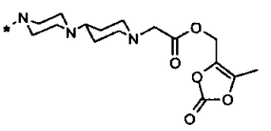
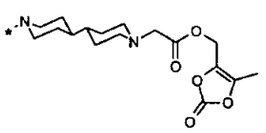
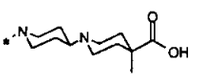
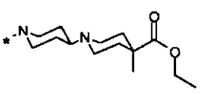
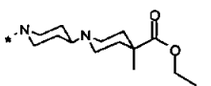
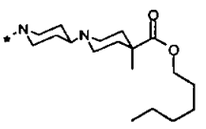
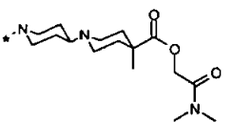
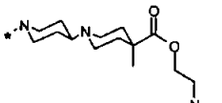
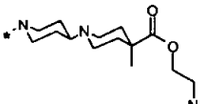
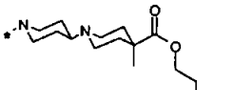
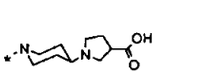
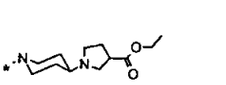
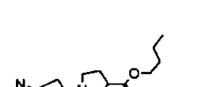
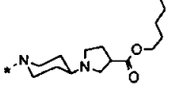
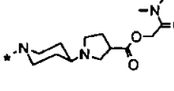
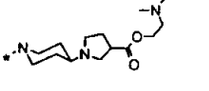
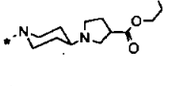
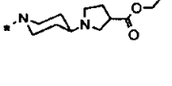
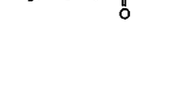


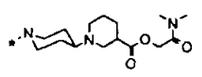
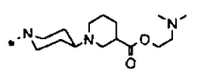
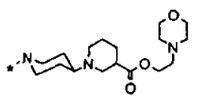
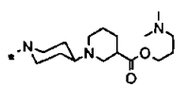
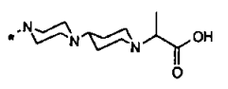
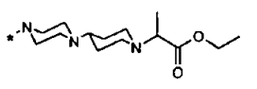
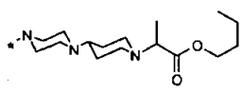
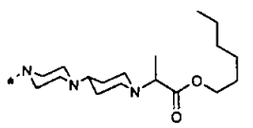
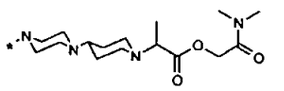
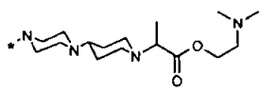
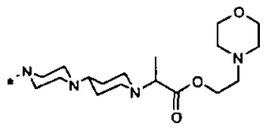
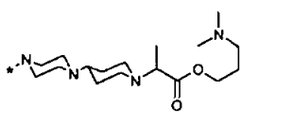
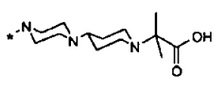
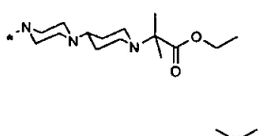
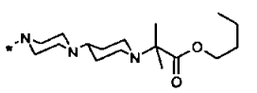
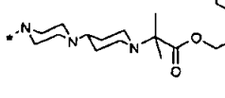
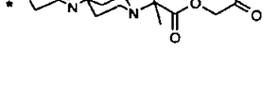
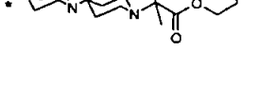
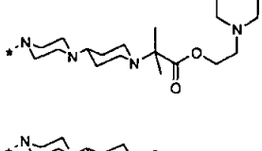
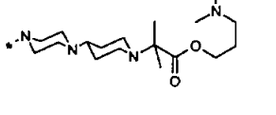
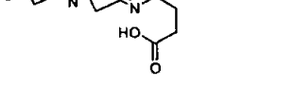
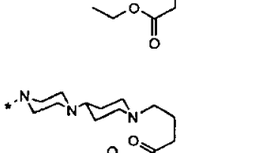
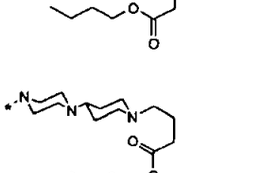
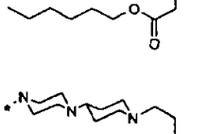
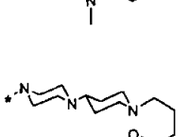
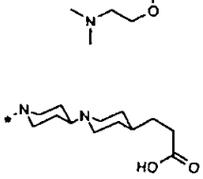
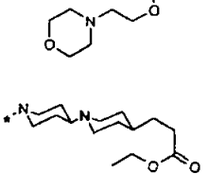
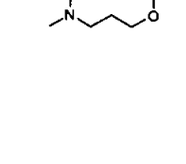


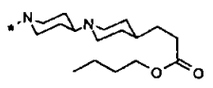
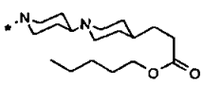
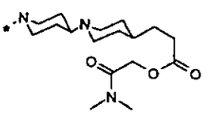
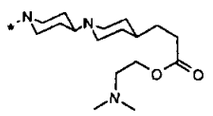
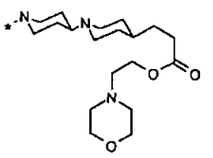
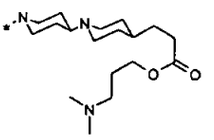
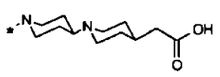
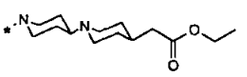
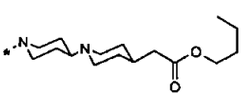
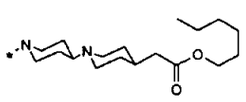
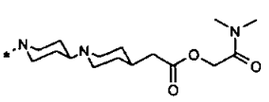
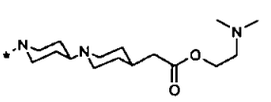
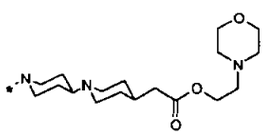
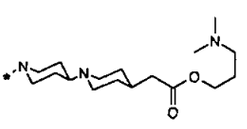
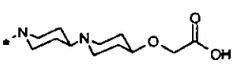
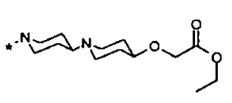
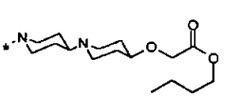
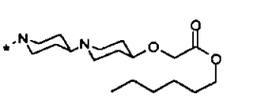
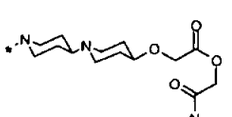
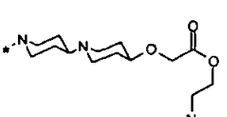
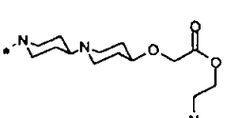
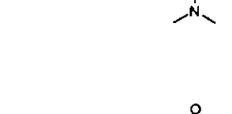


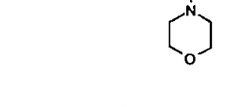
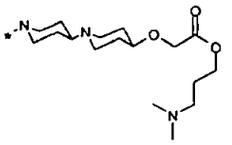
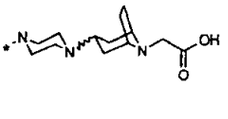
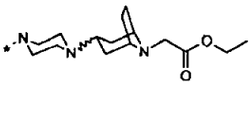
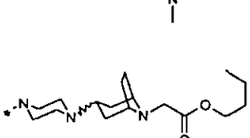






















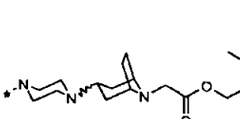

























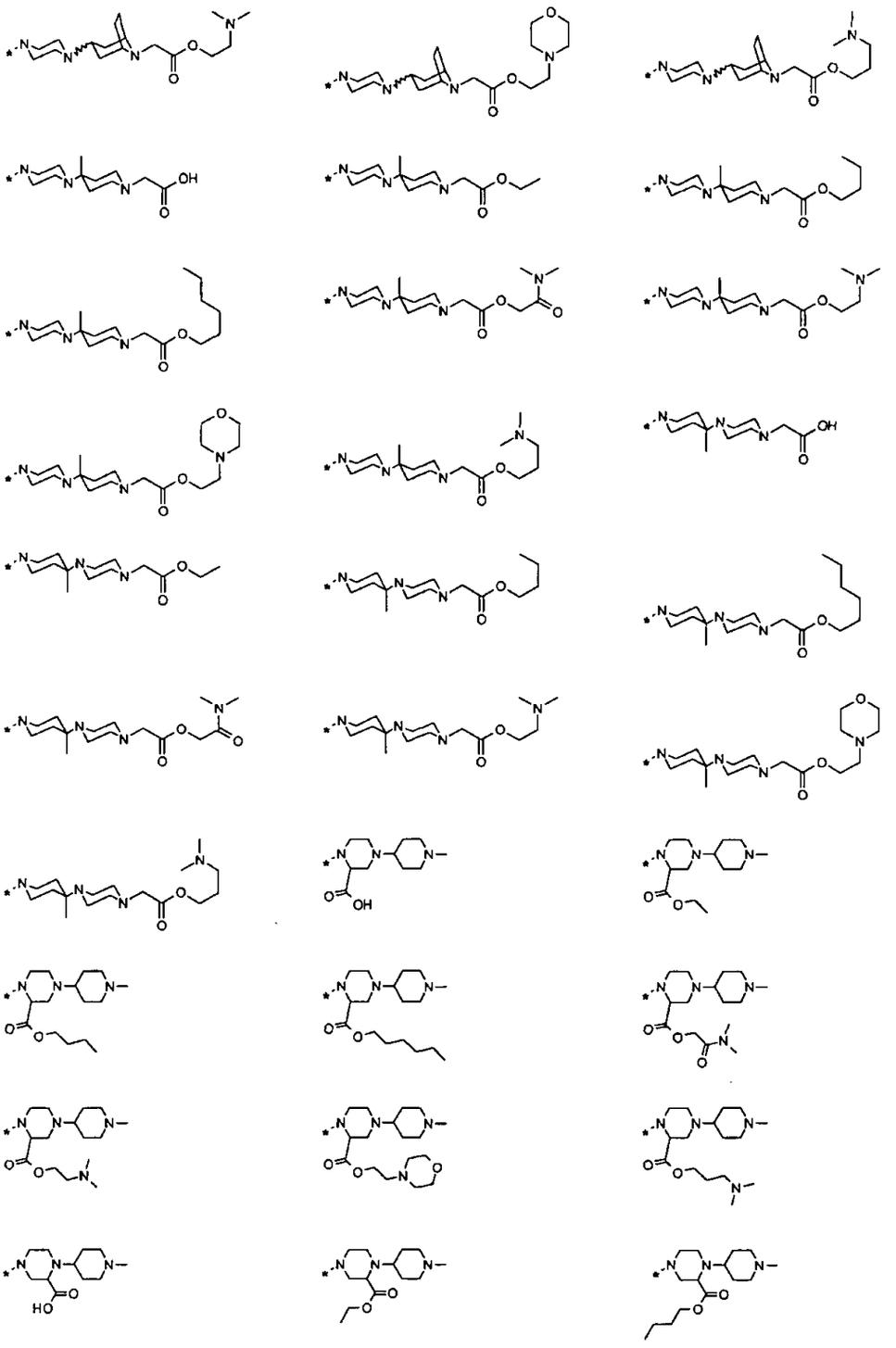





























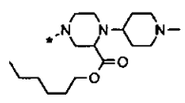
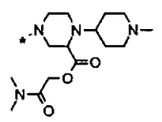
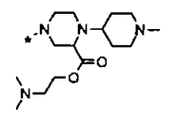
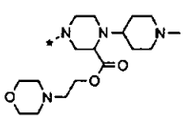
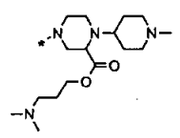
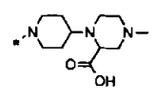
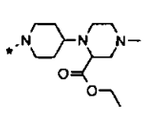
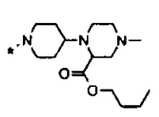
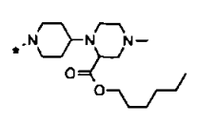
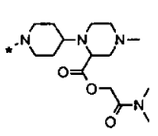
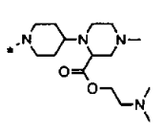
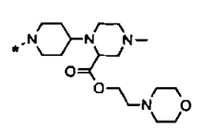
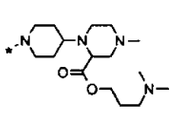























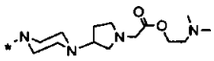






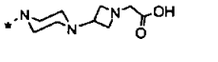
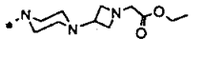
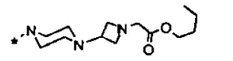
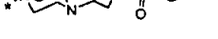


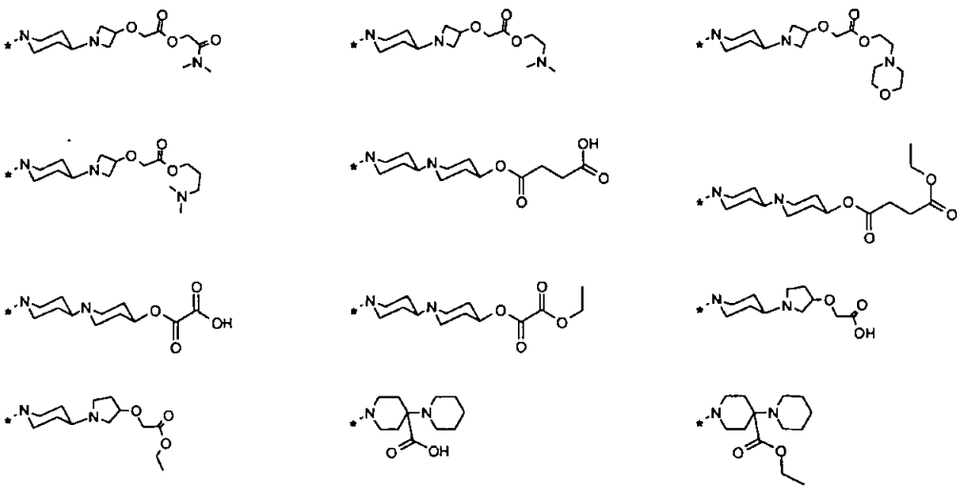




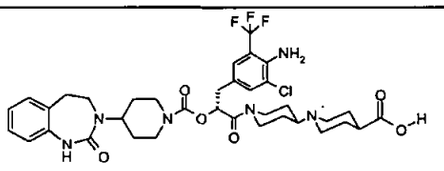
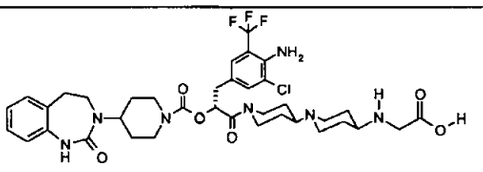
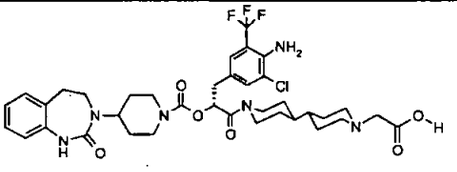


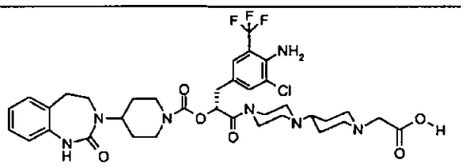
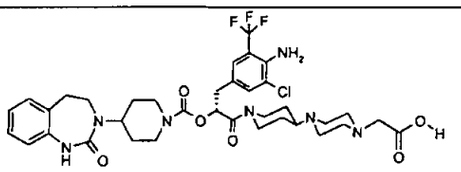
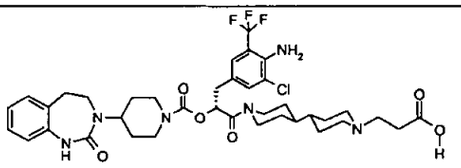
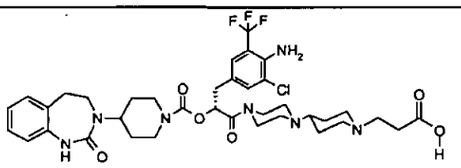
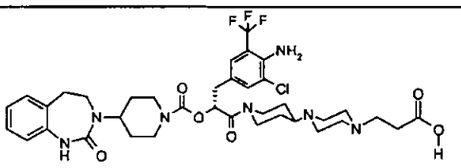
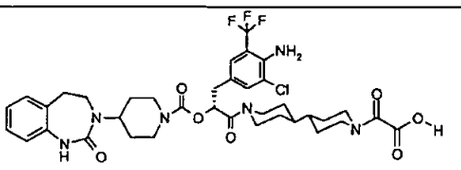
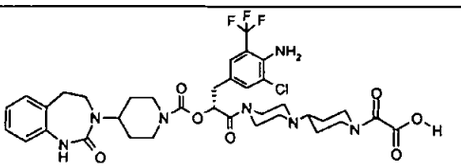






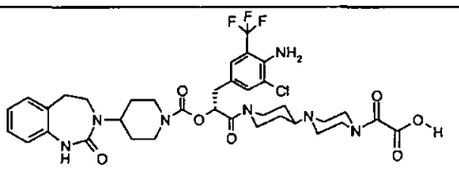
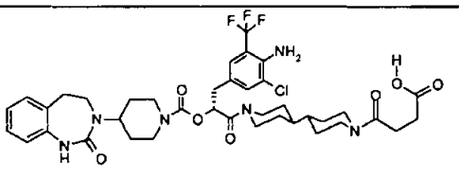
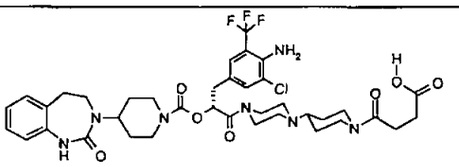
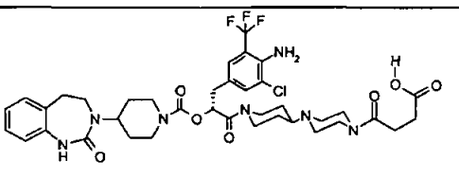
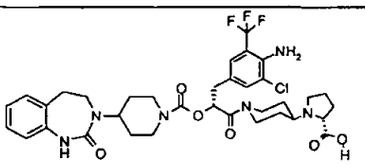
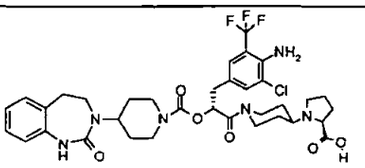
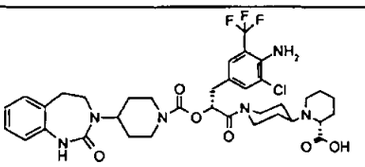


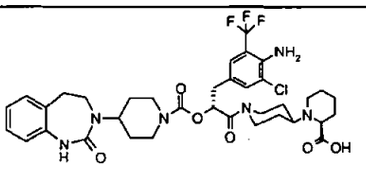
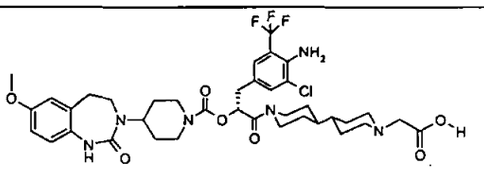
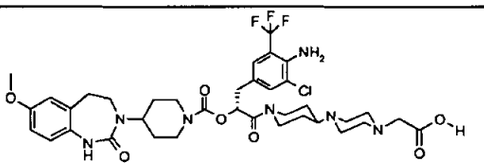
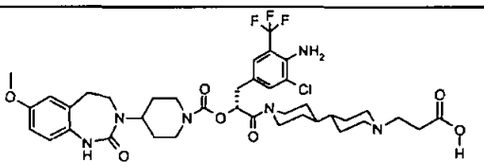
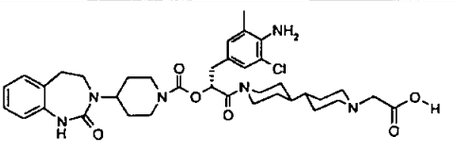
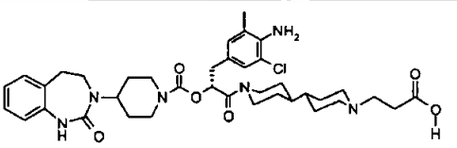
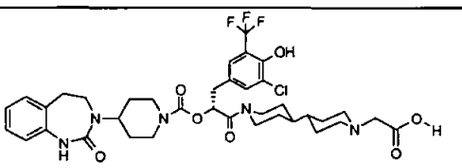
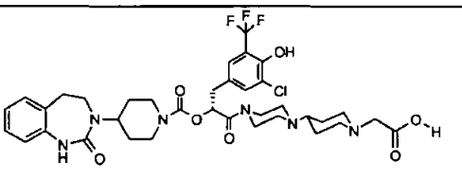
bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

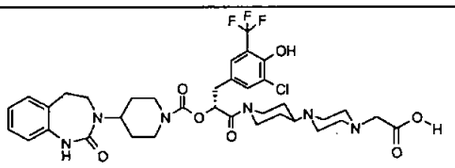
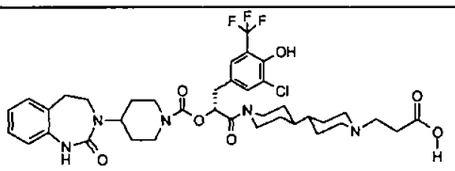
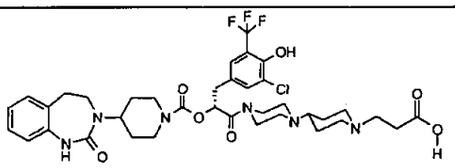
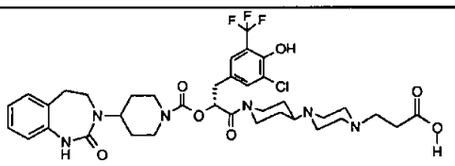
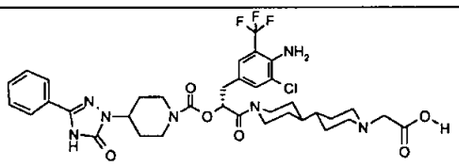
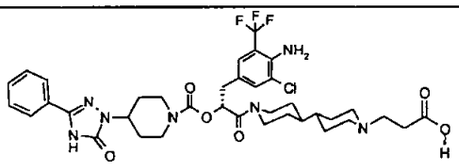
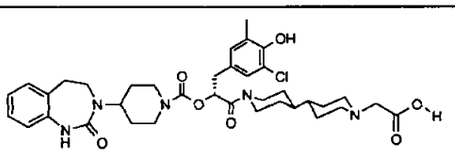
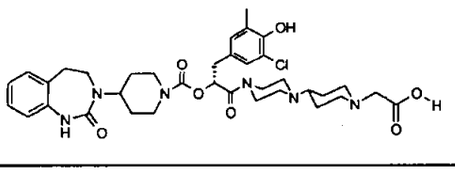
8. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

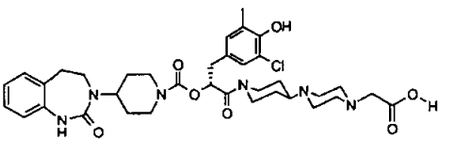
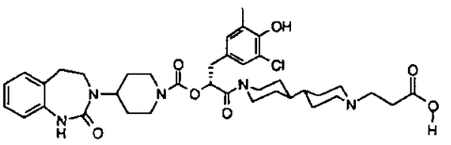
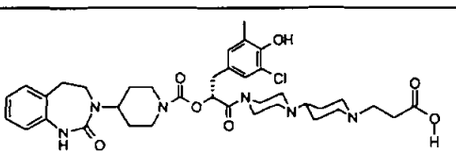
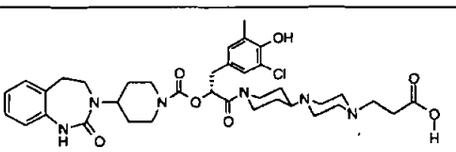
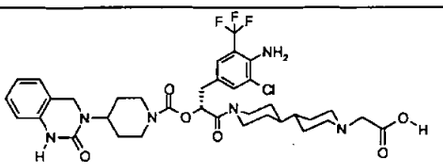
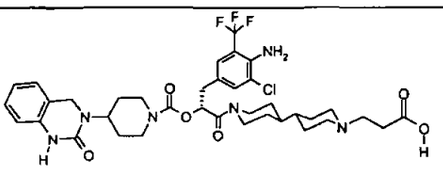
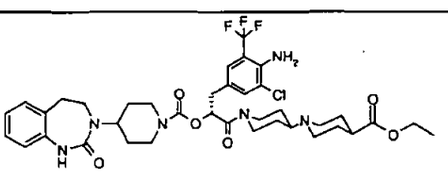
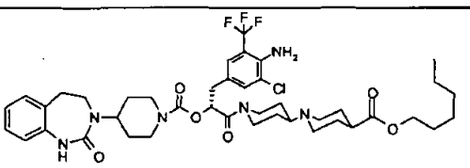
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	

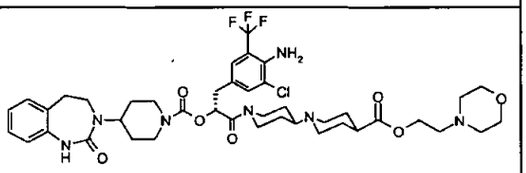
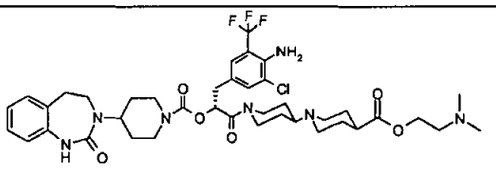
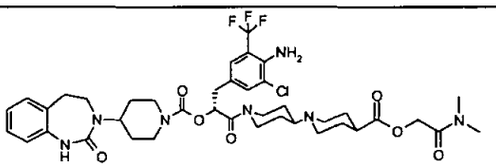
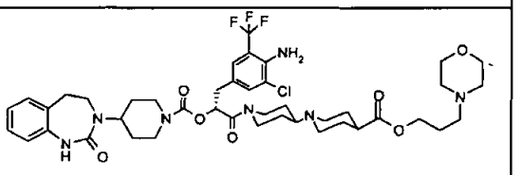
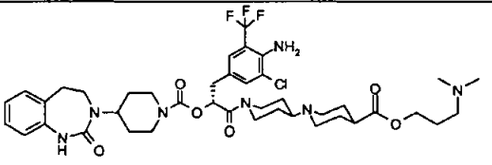
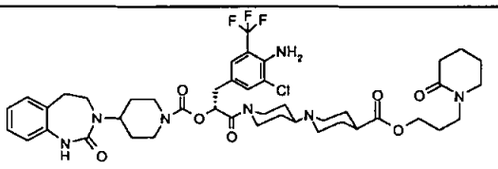
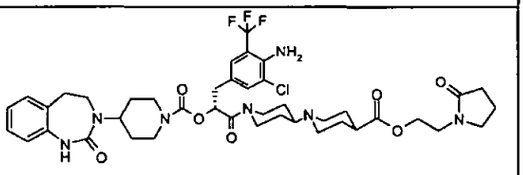
Nr.	Struktur
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

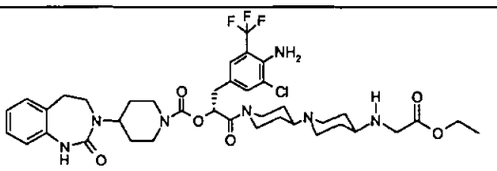
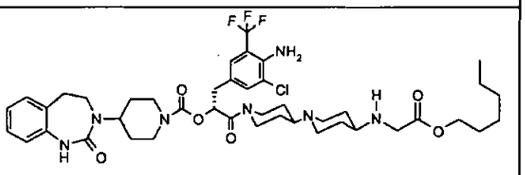
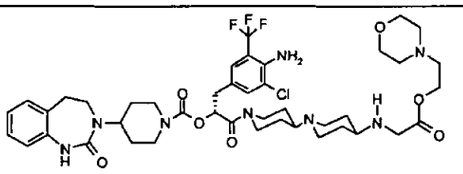
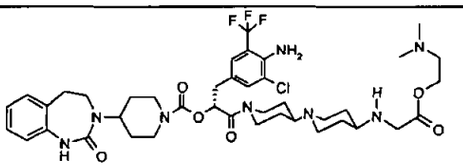
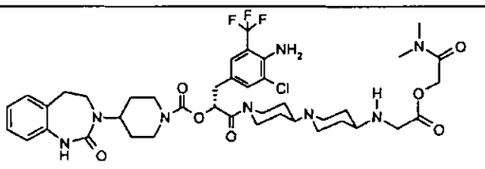
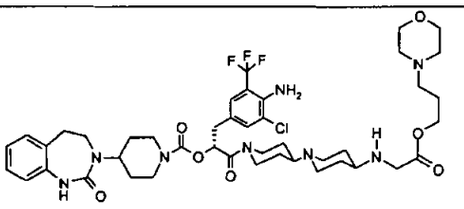
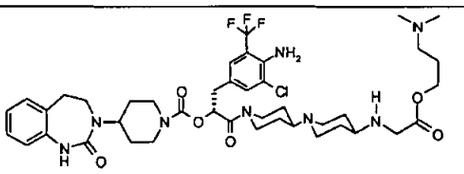
Nr.	Struktur
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	

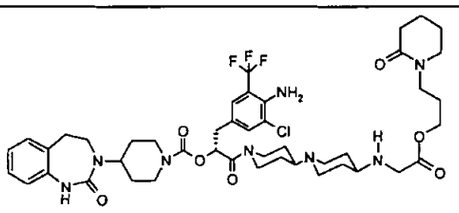
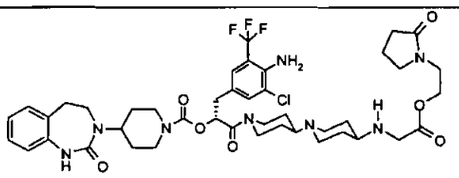
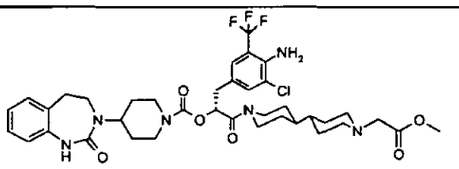
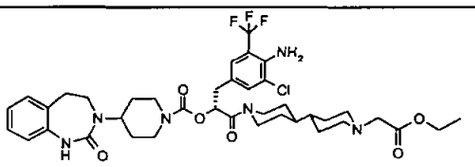
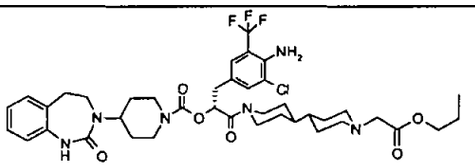
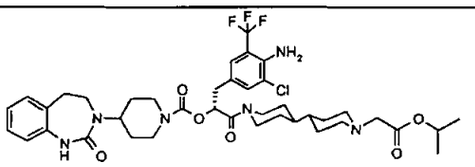
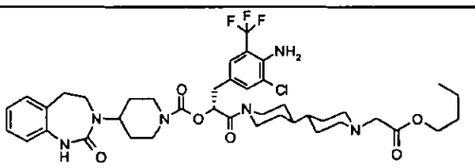
Nr.	Struktur
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

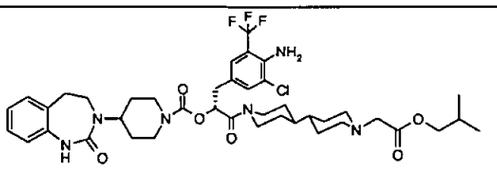
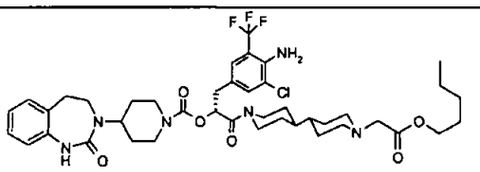
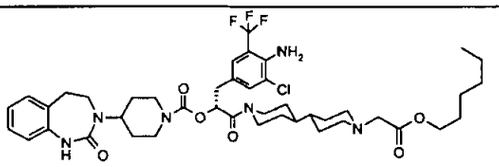
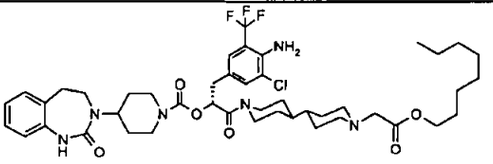
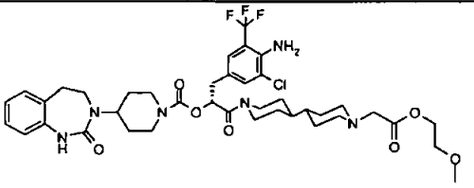
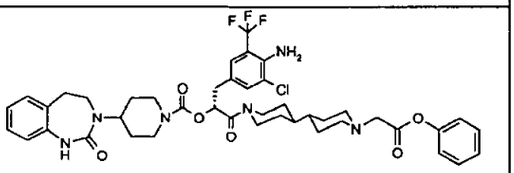
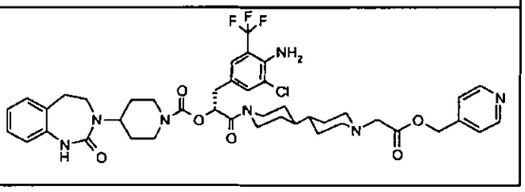
Nr.	Struktur
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

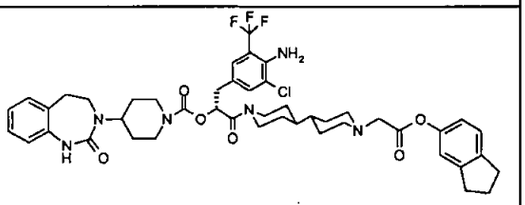
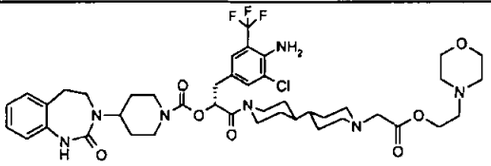
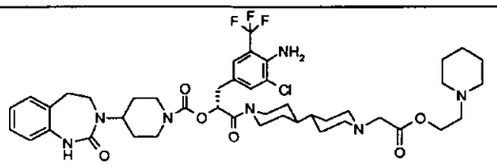
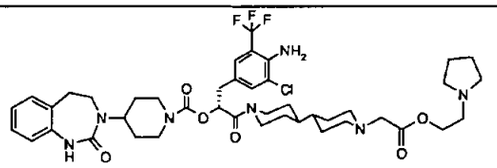
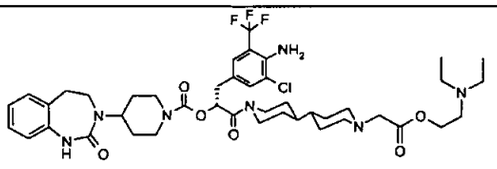
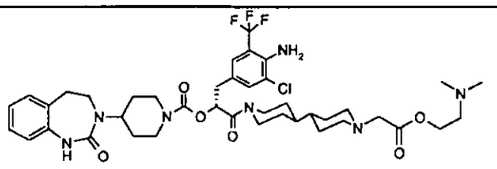
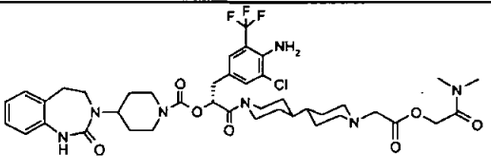
Nr.	Struktur
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	

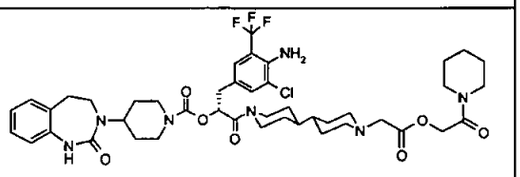
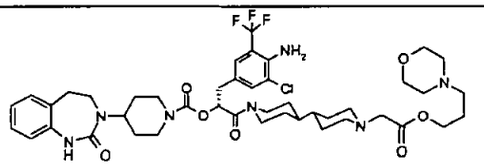
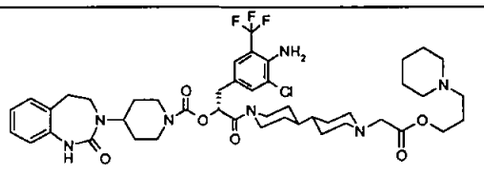
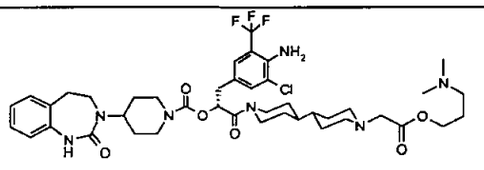
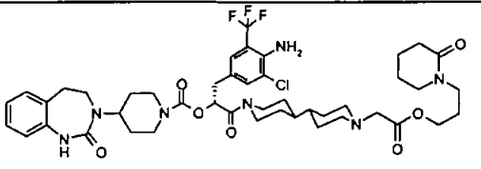
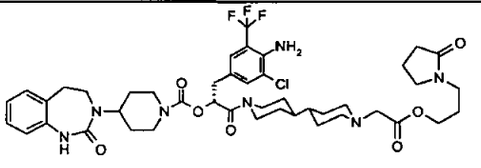
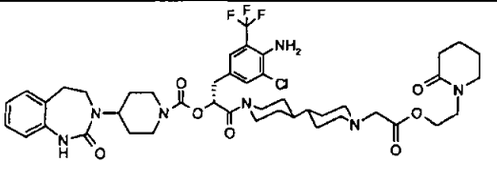
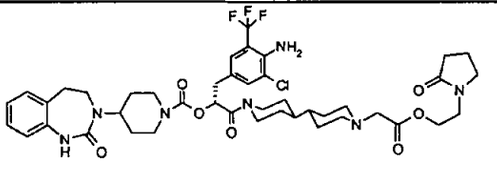
Nr.	Struktur
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	

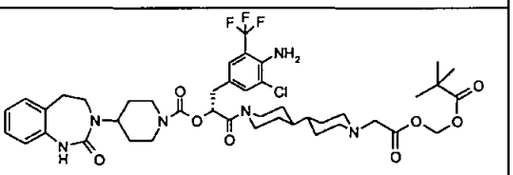
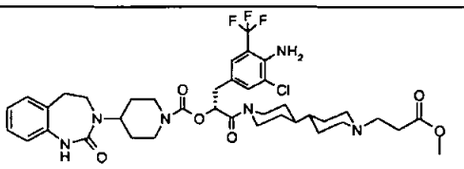
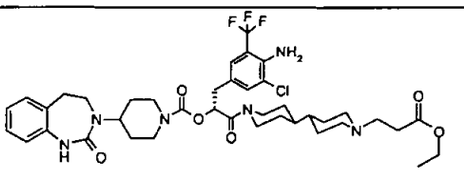
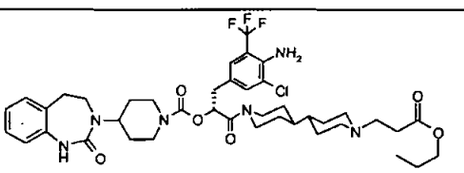
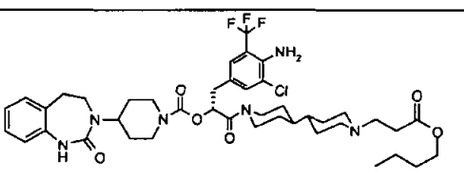
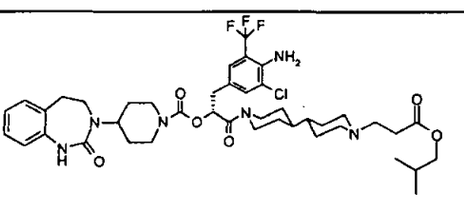
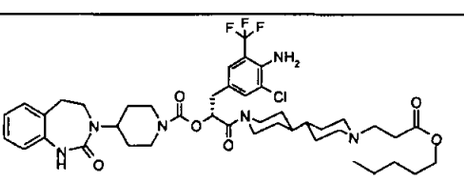
Nr.	Struktur
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

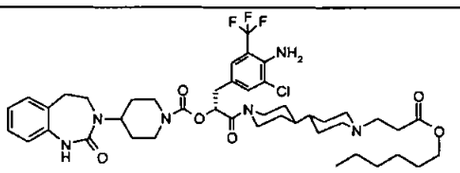
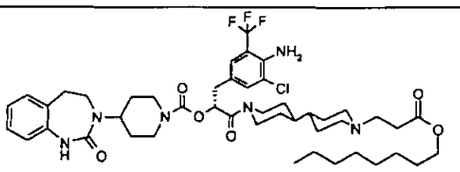
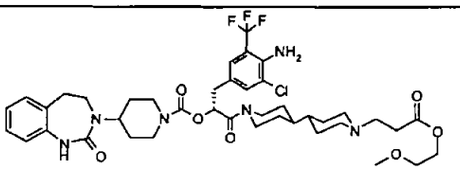
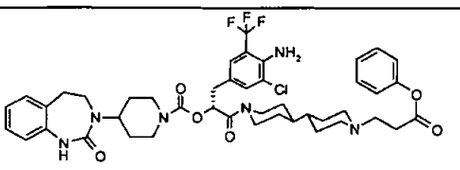
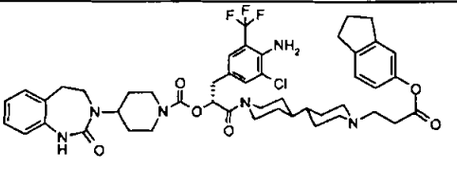
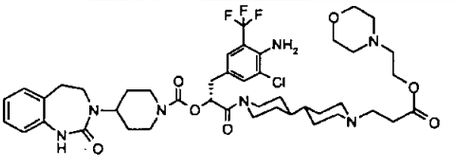
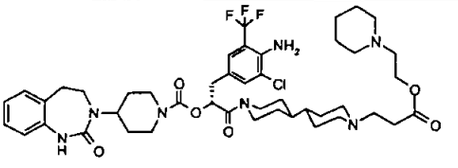
Nr.	Struktur
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	

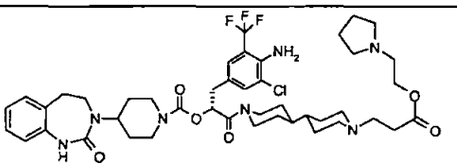
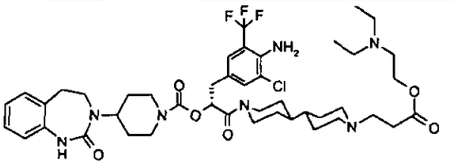
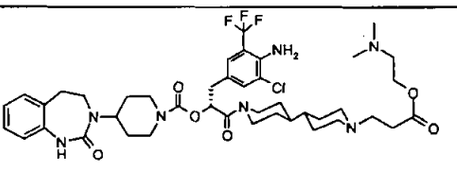
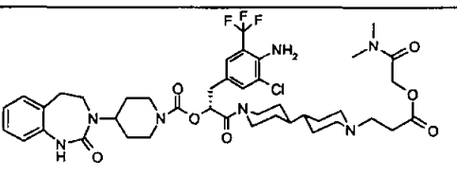
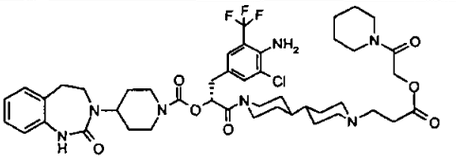
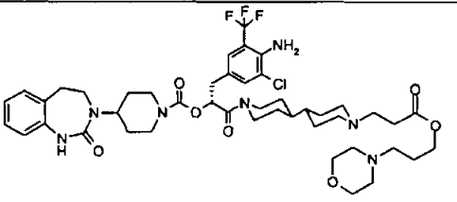
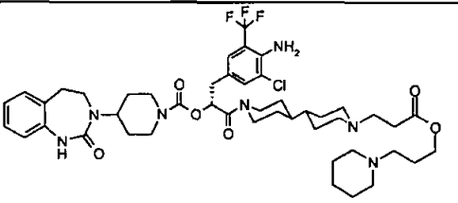
Nr.	Struktur
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	

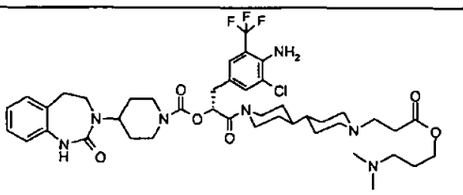
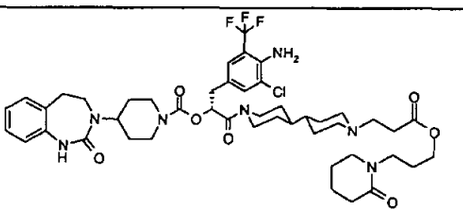
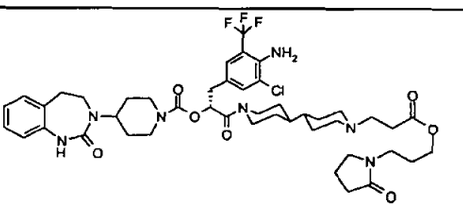
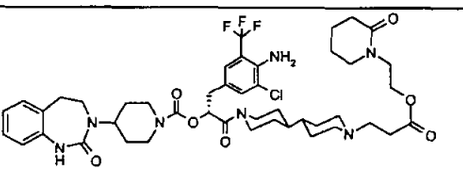
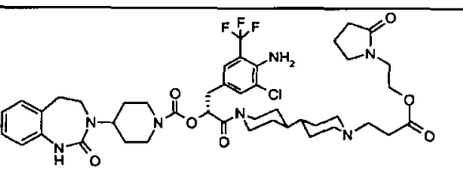
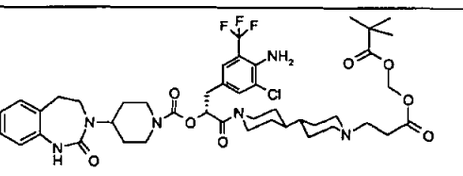
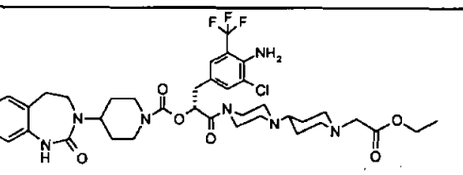
Nr.	Struktur
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	

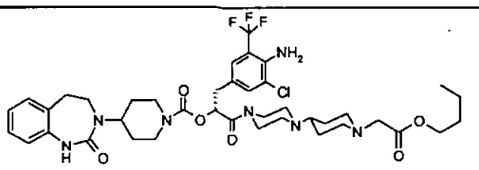
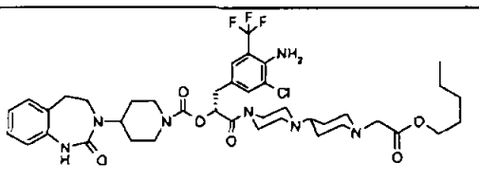
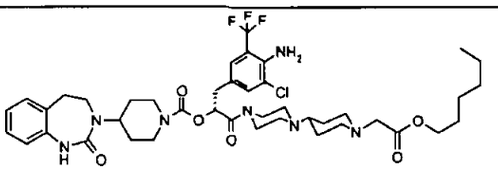
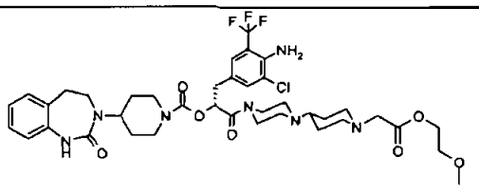
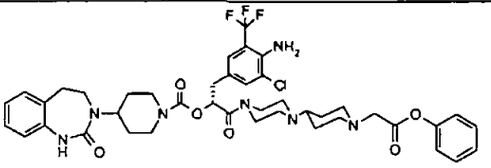
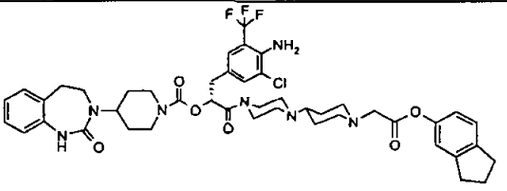
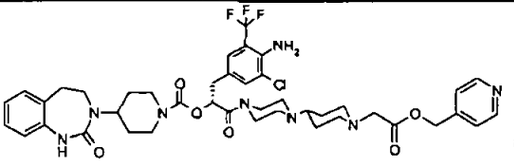
Nr.	Struktur
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	

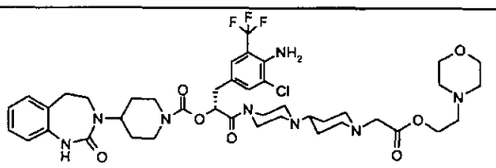
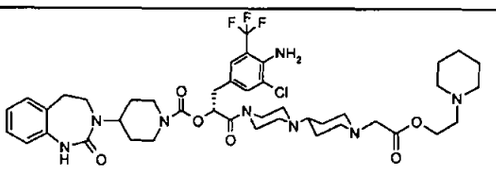
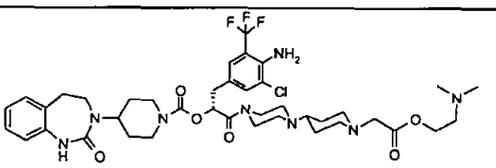
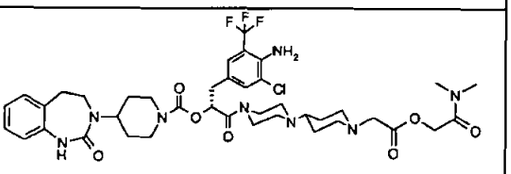
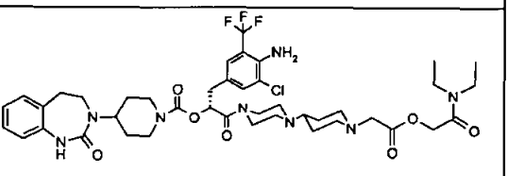
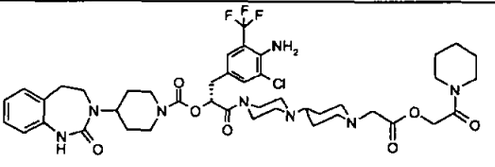
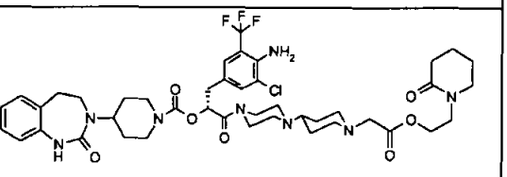
Nr.	Struktur
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	

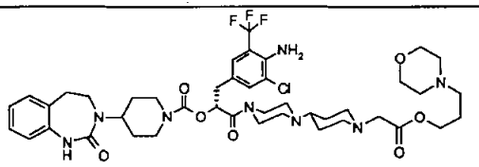
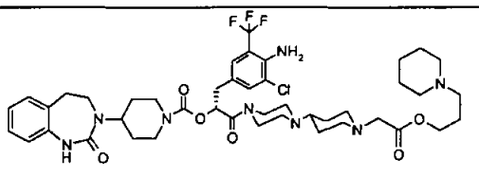
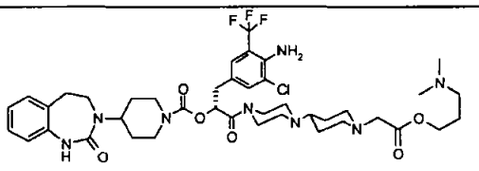
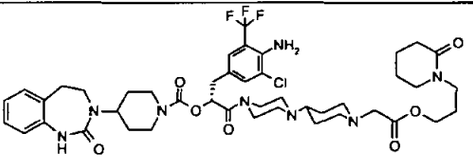
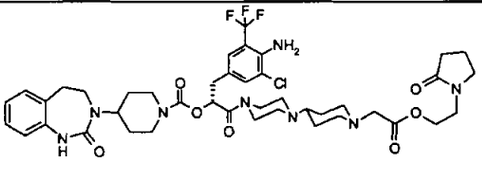
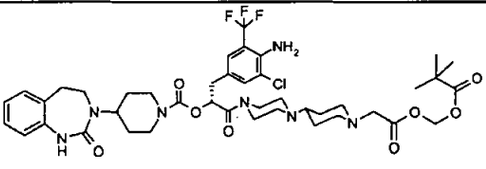
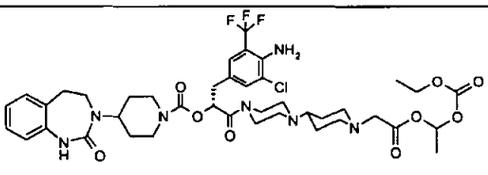
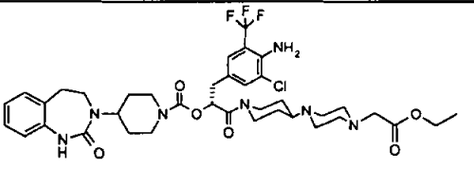
Nr.	Struktur
(92)	
(93	
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	

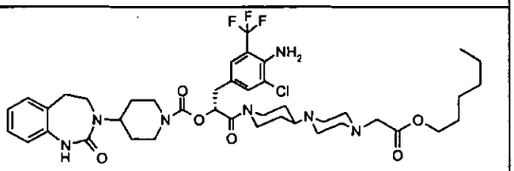
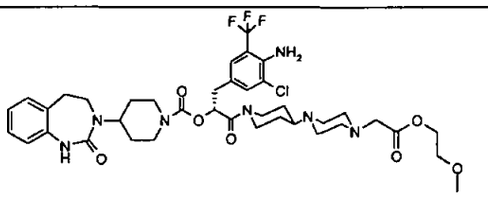
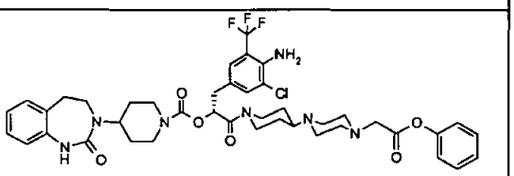
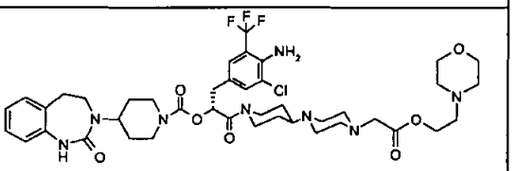
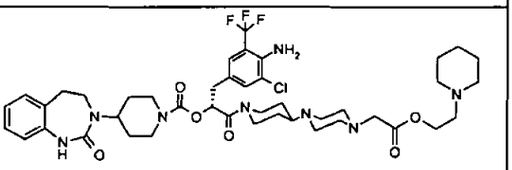
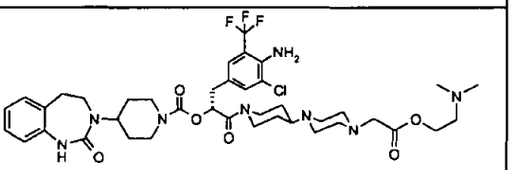
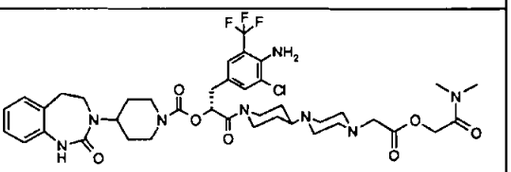
Nr.	Struktur
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	

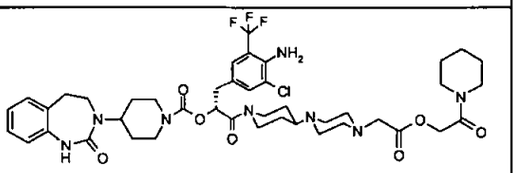
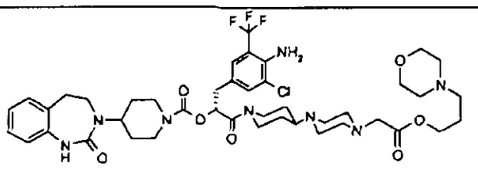
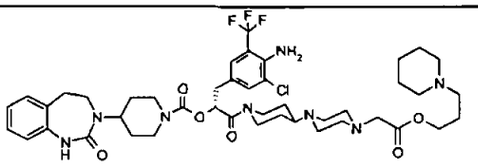
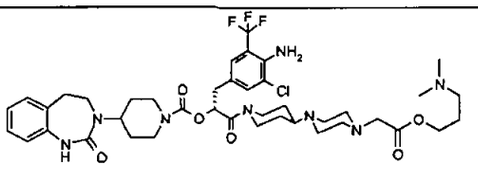
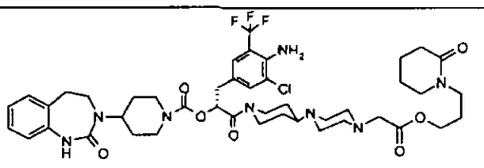
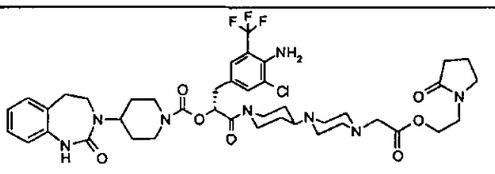
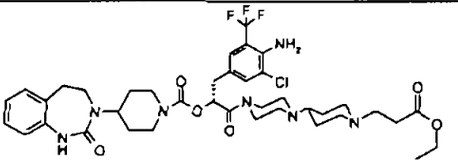
Nr.	Struktur
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	

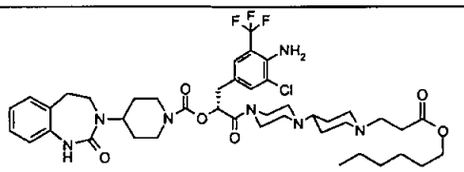
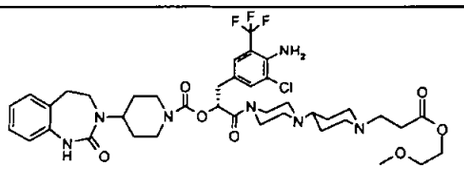
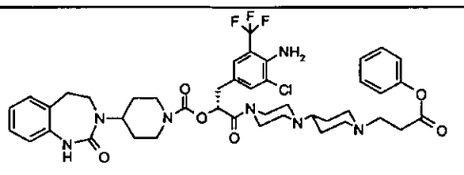
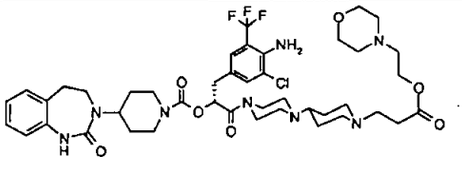
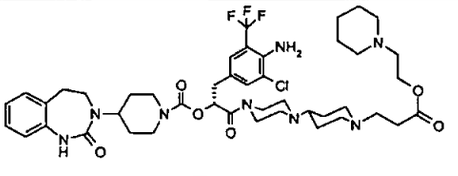
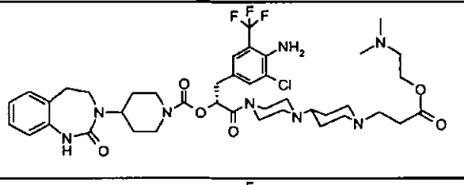
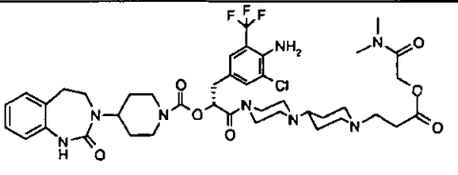
Nr.	Struktur
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	

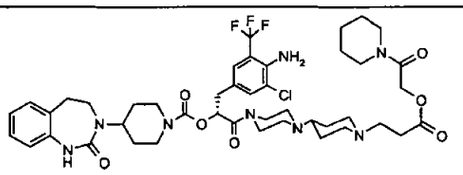
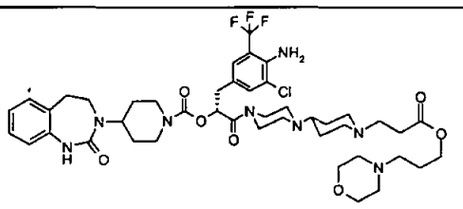
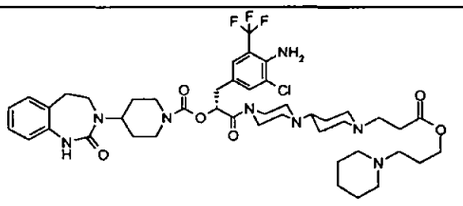
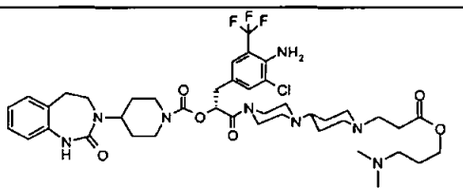
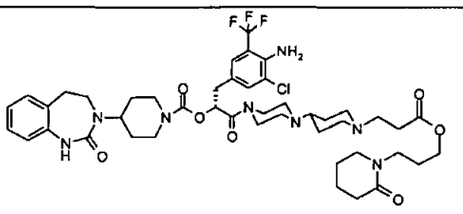
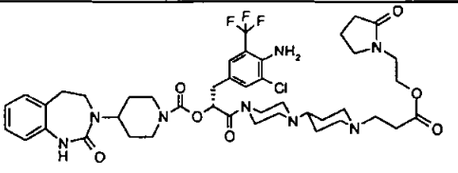
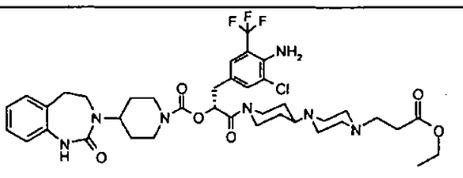
Nr.	Struktur
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	

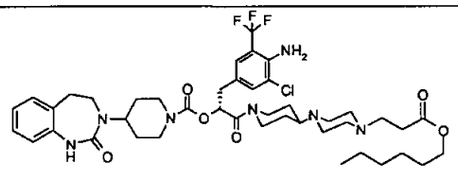
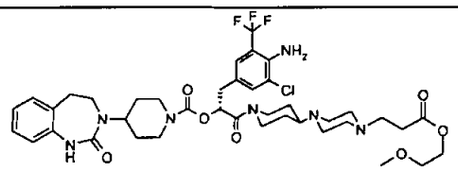
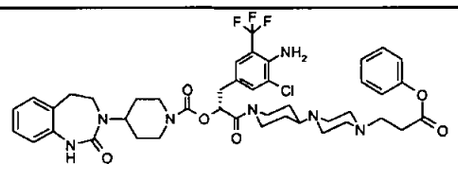
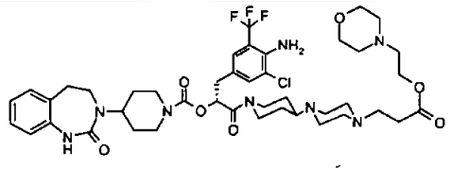
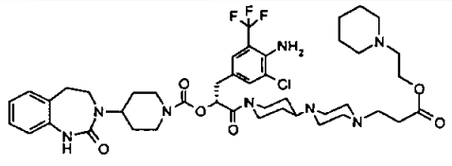
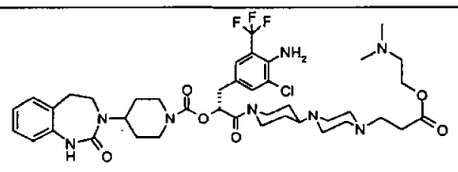
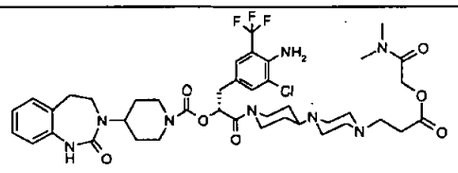
Nr.	Struktur
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	

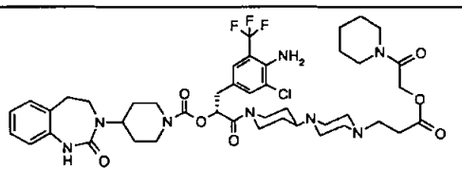
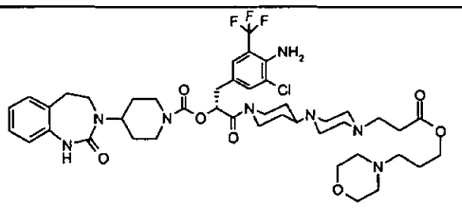
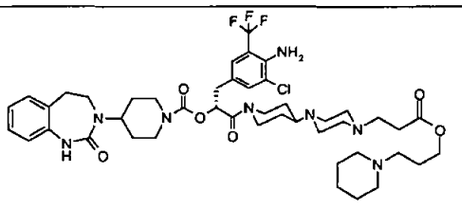
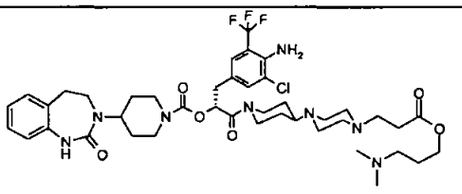
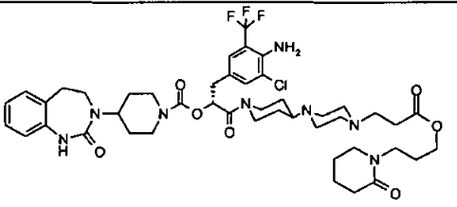
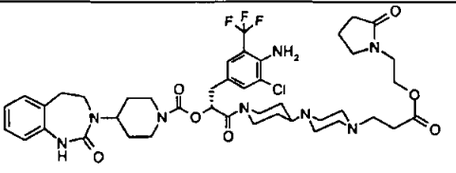
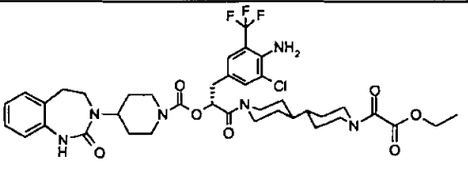
Nr.	Struktur
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

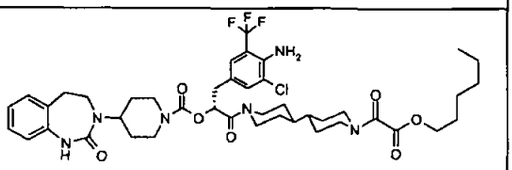
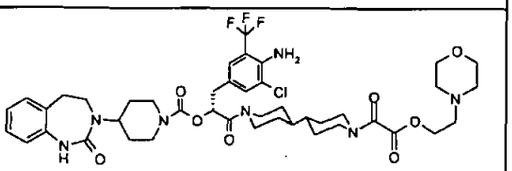
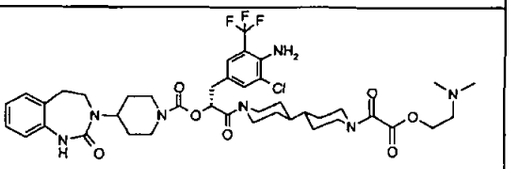
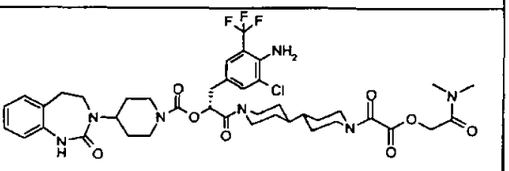
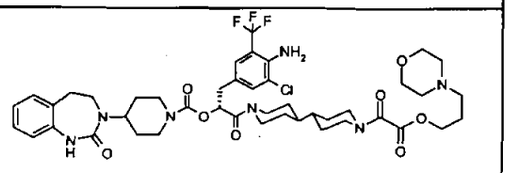
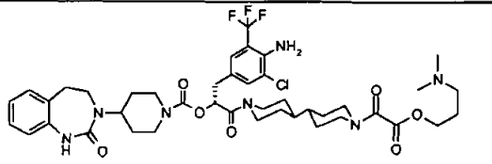
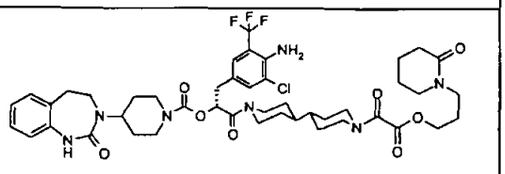
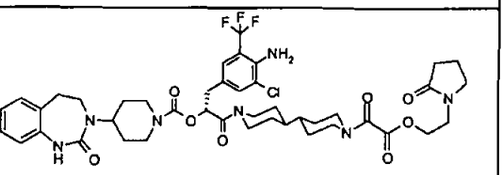
Nr.	Struktur
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	

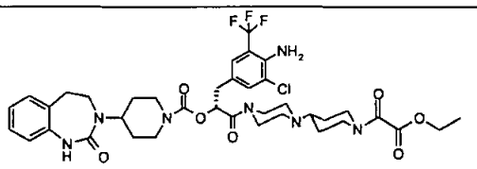
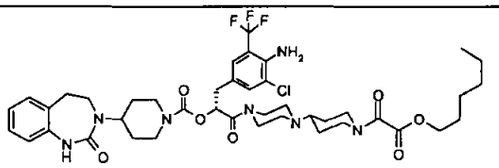
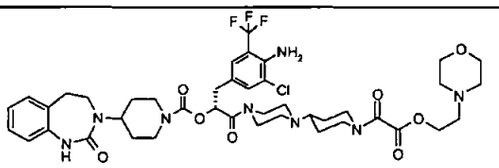
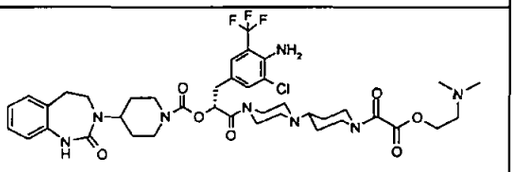
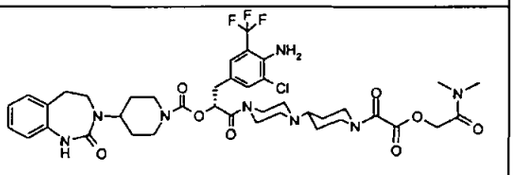
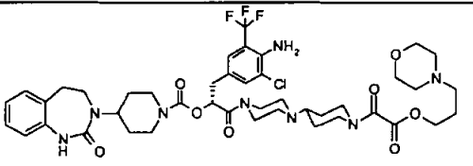
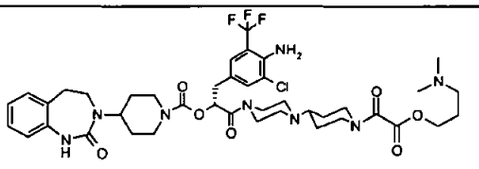
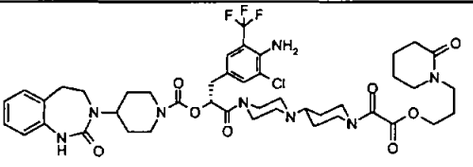
Nr.	Struktur
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	

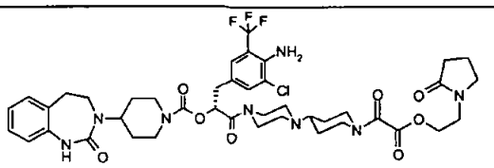
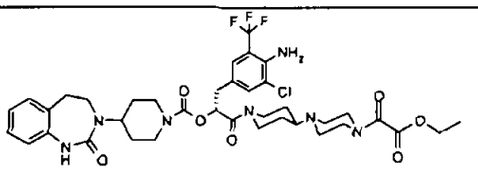
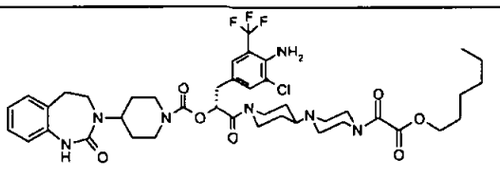
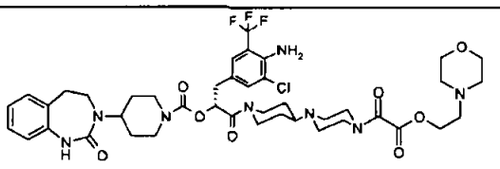
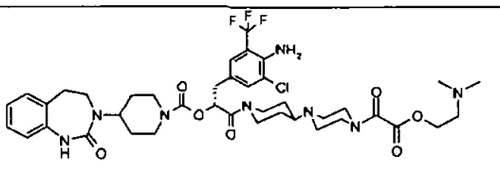
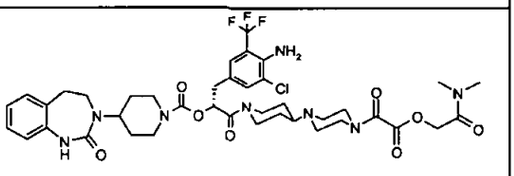
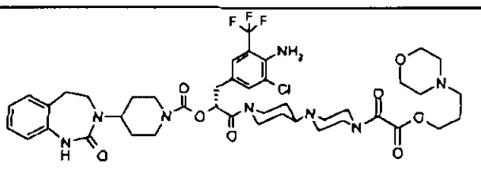
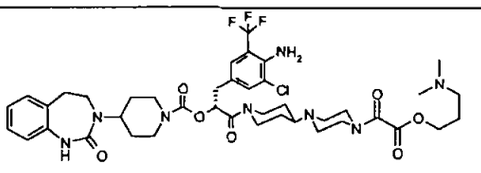
Nr.	Struktur
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	

Nr.	Struktur
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	

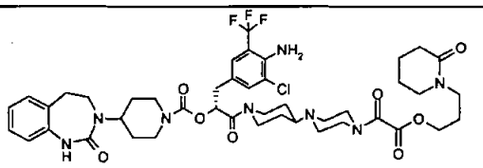
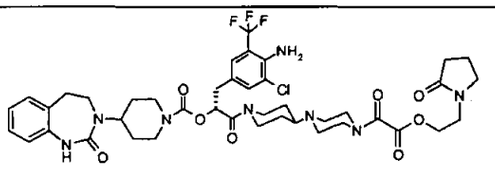
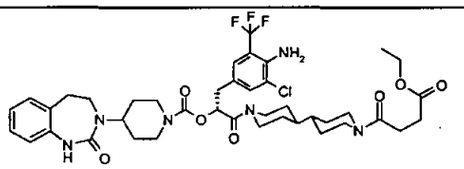
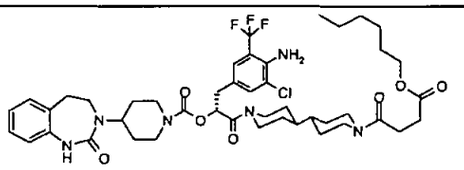
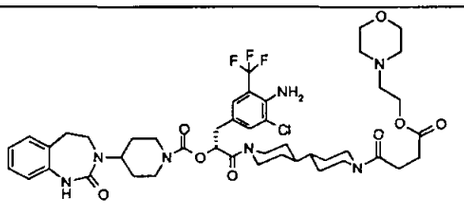
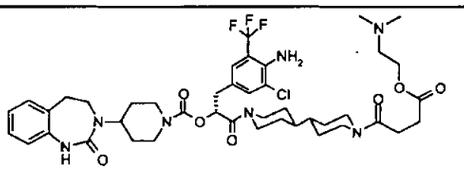
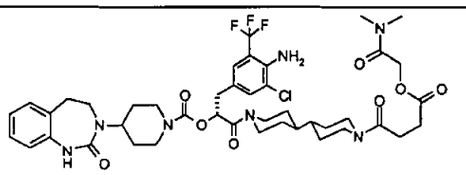
Nr.	Struktur
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	

Nr.	Struktur
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	

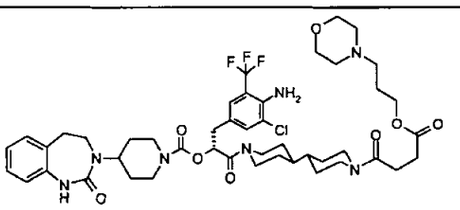
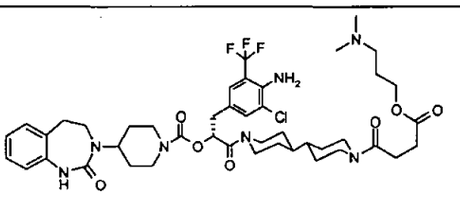
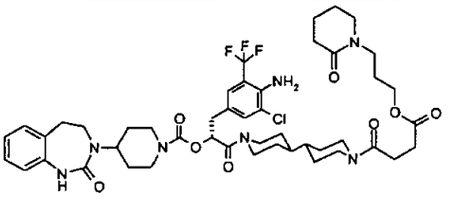
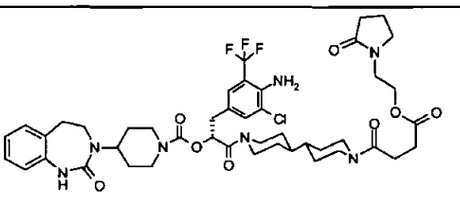
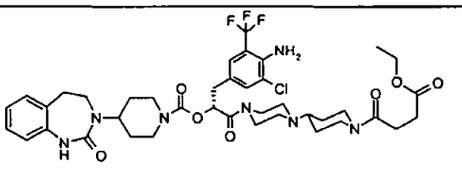
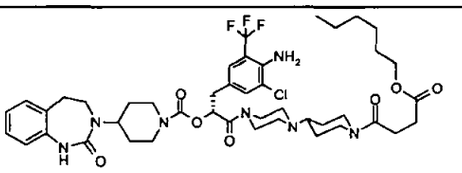
Nr.	Struktur
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	

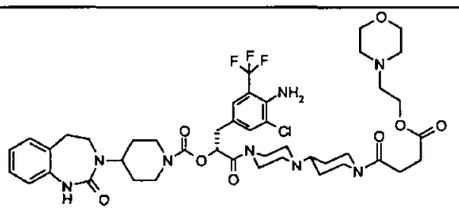
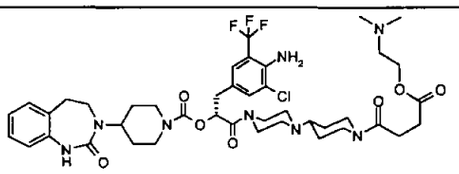
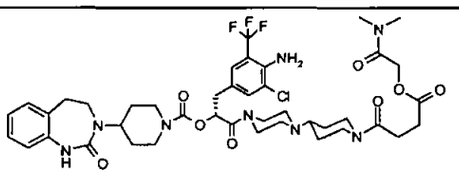
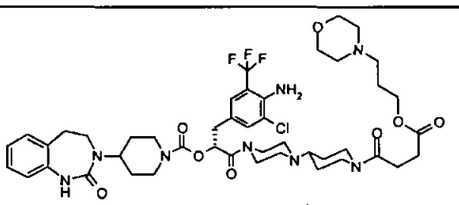
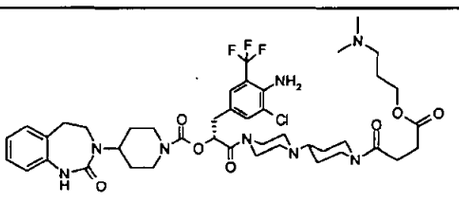
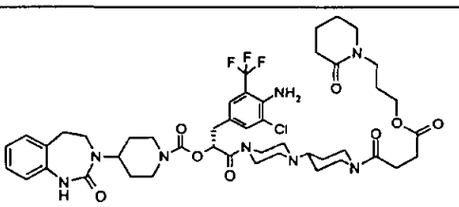
Nr.	Struktur
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	

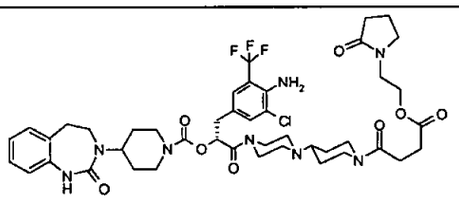
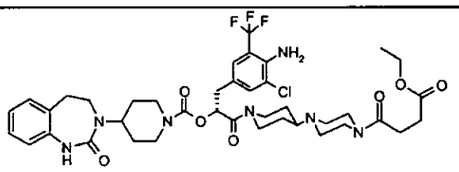
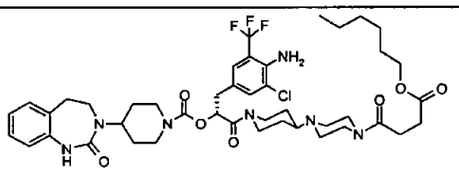
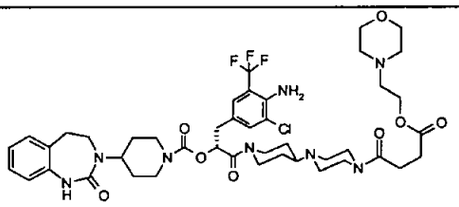
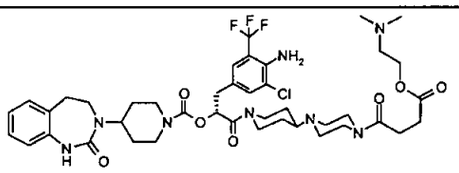
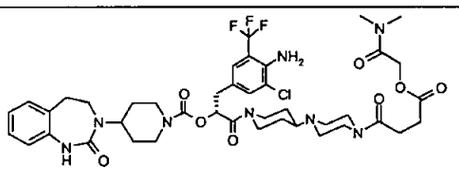
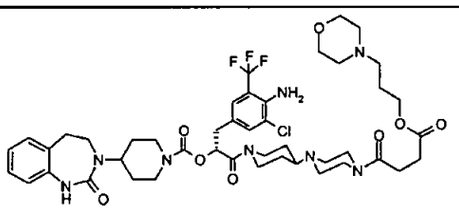
348

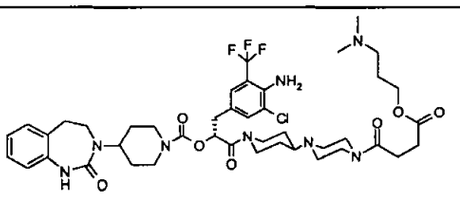
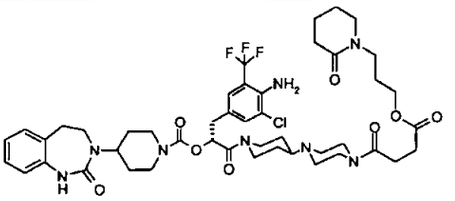
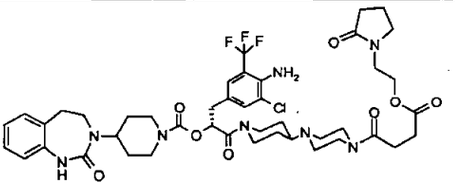
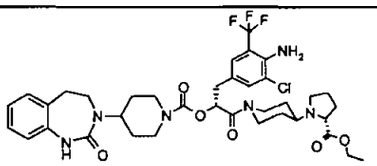
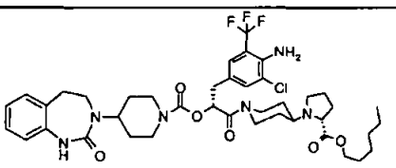
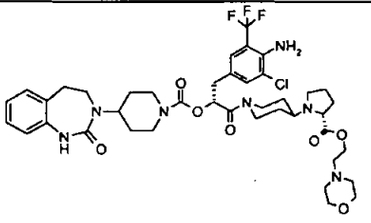
Nr.	Struktur
(201)	
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	

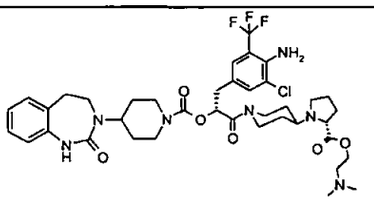
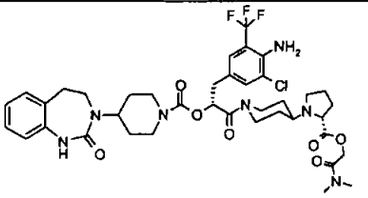
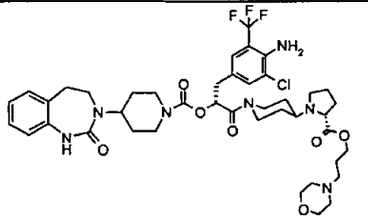
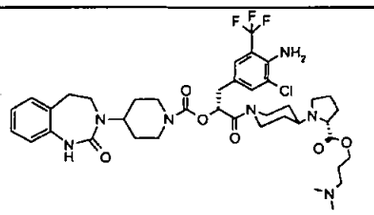
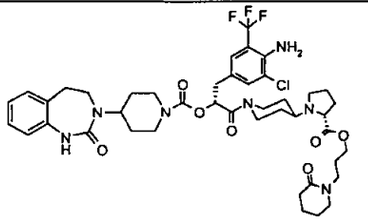
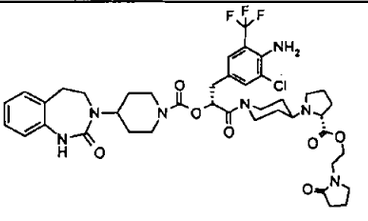
349

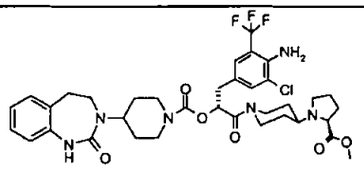
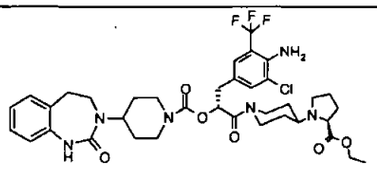
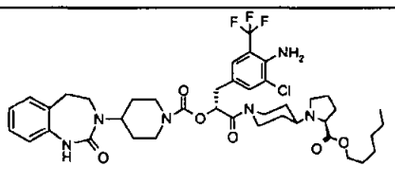
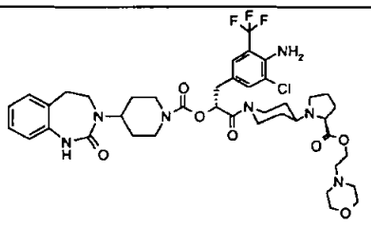
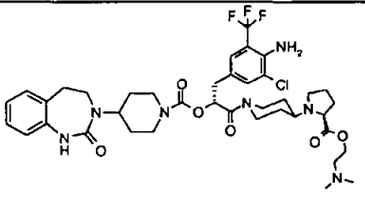
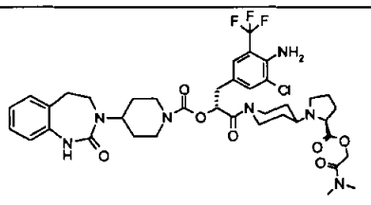
Nr.	Struktur
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	

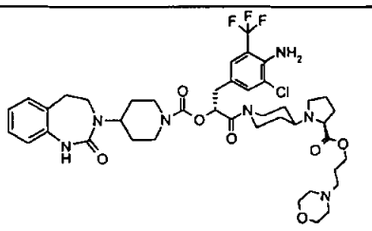
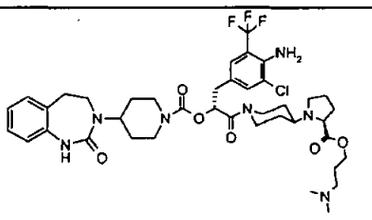
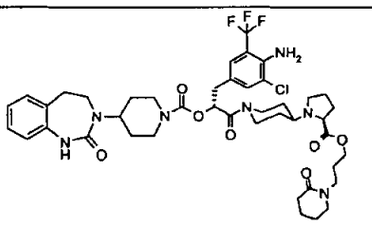
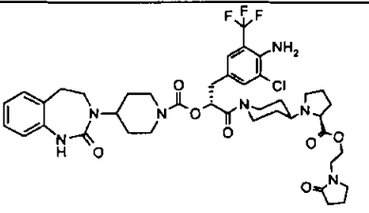
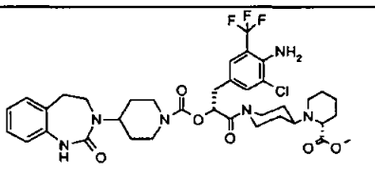
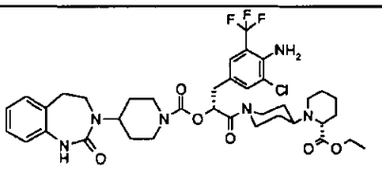
Nr.	Struktur
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	
(218)	
(219)	

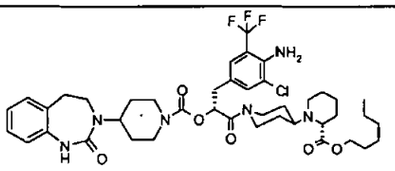
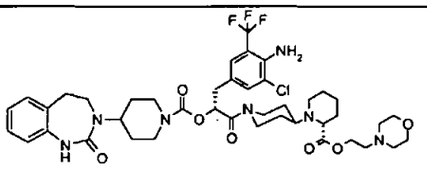
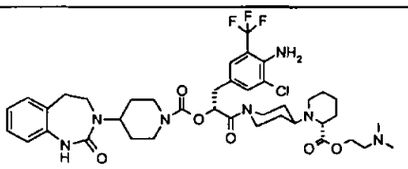
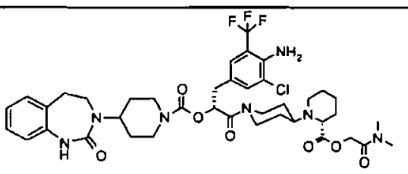
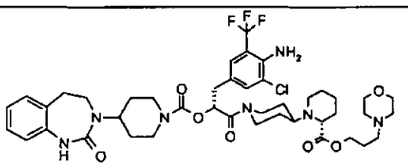
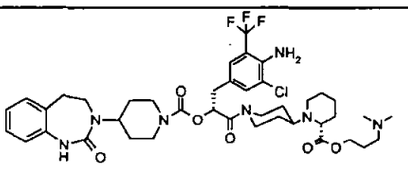
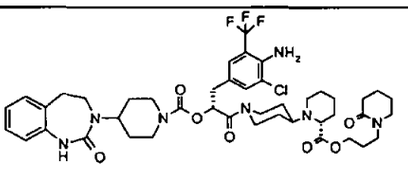
Nr.	Struktur
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	
(226)	

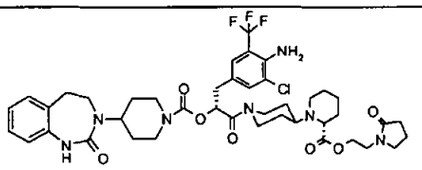
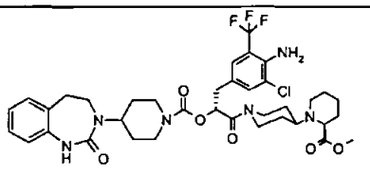
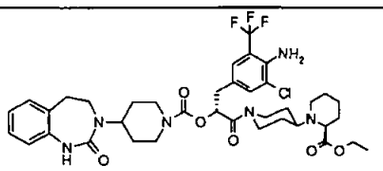
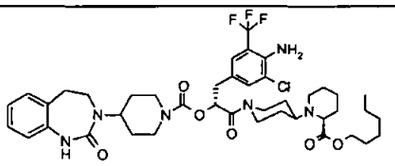
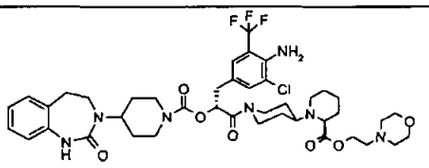
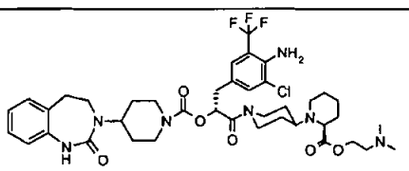
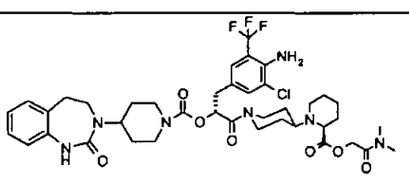
Nr.	Struktur
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	

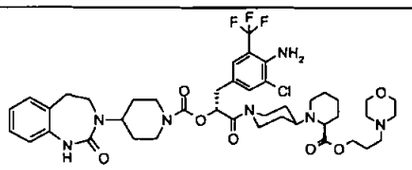
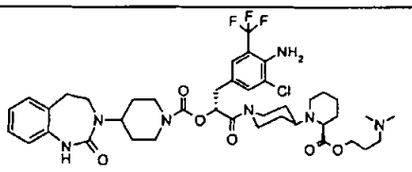
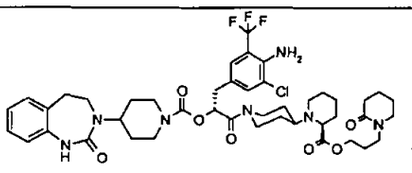
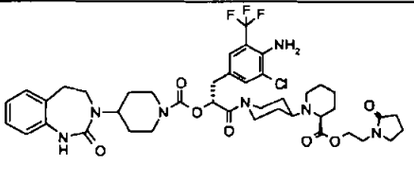
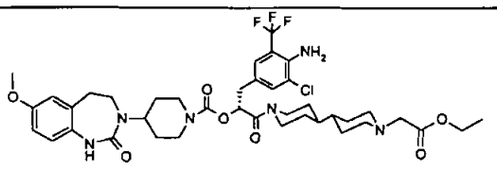
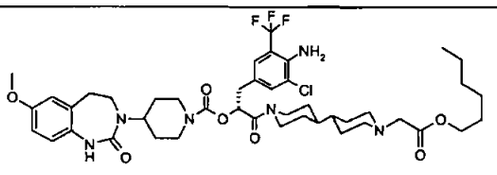
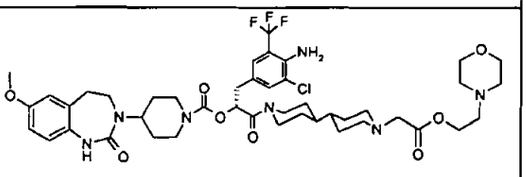
Nr.	Struktur
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	

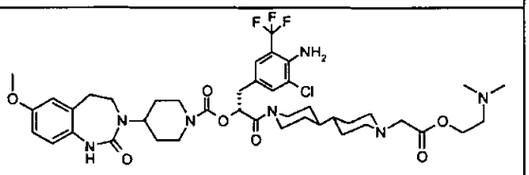
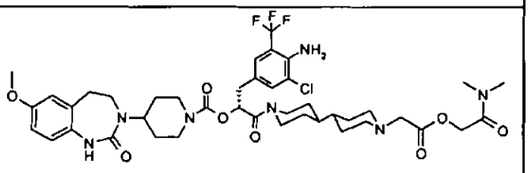
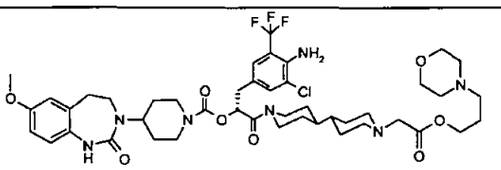
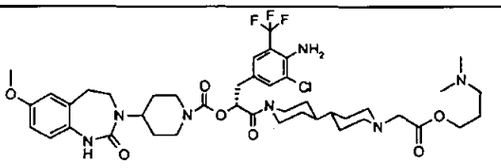
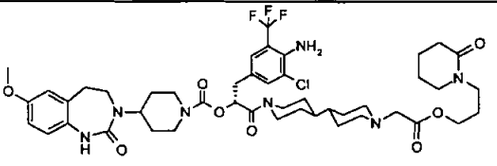
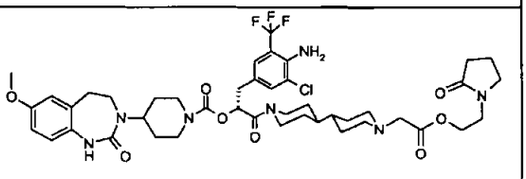
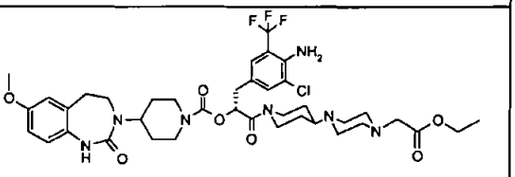
Nr.	Struktur
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	
(244)	

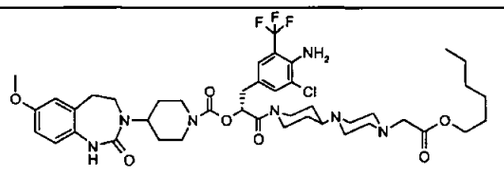
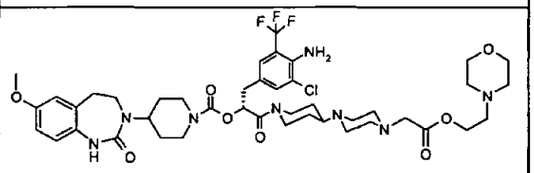
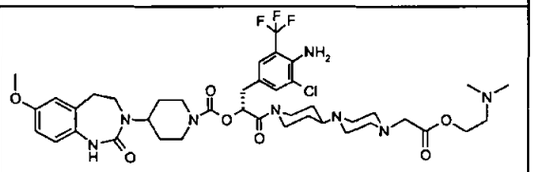
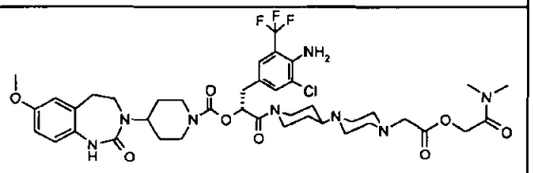
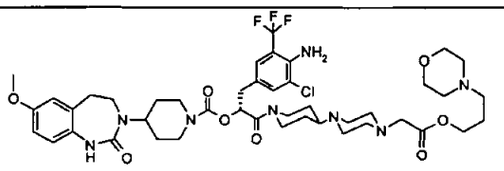
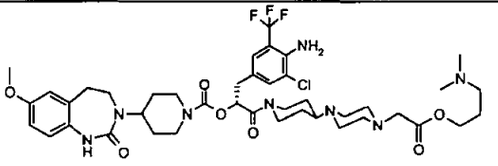
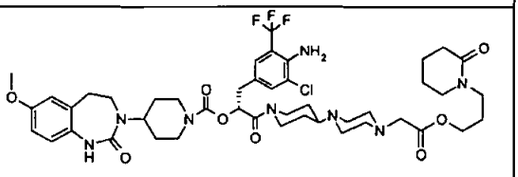
Nr.	Struktur
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	
(250)	

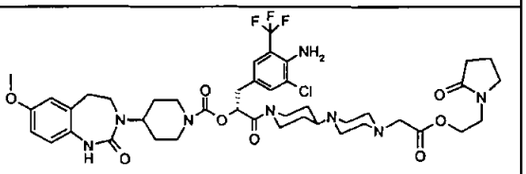
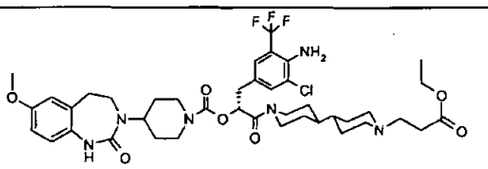
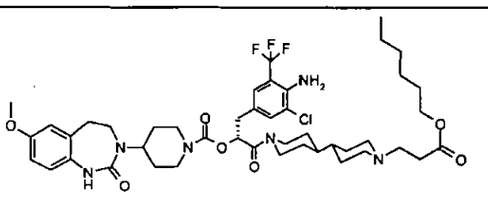
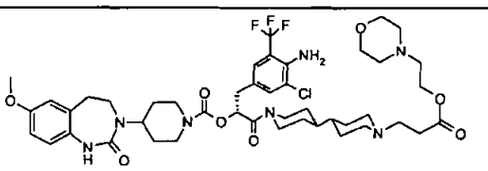
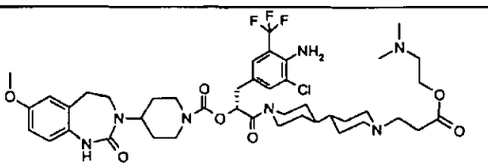
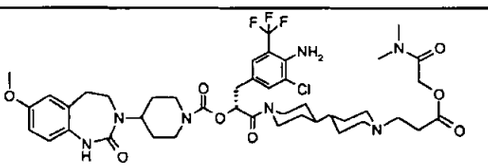
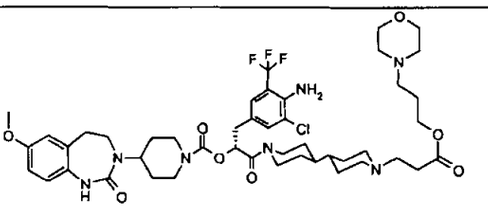
Nr.	Struktur
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	

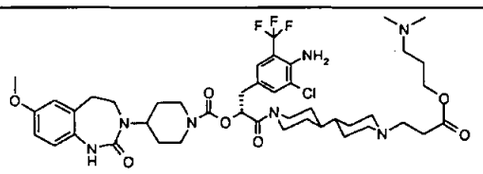
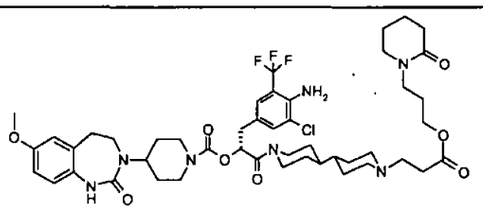
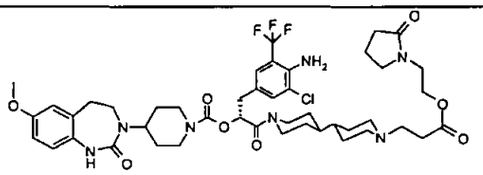
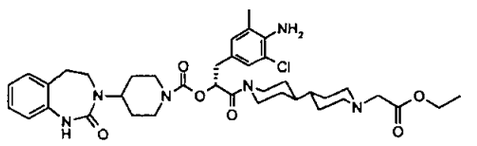
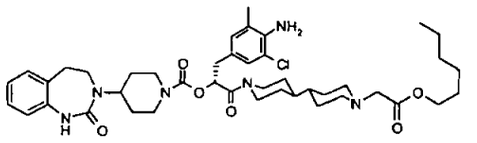
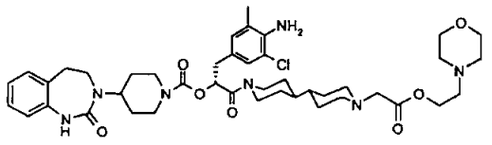
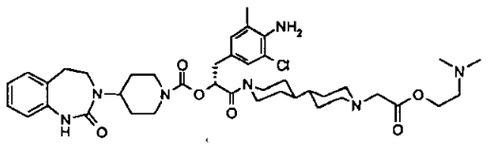
Nr.	Struktur
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	

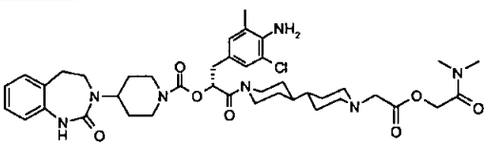
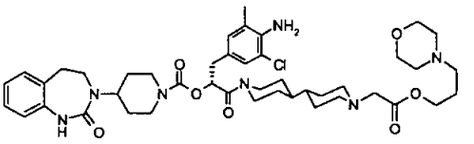
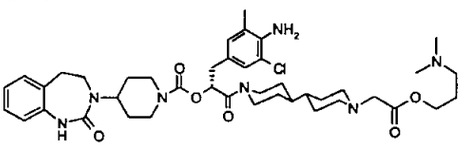
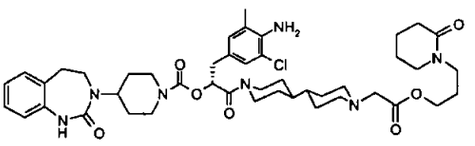
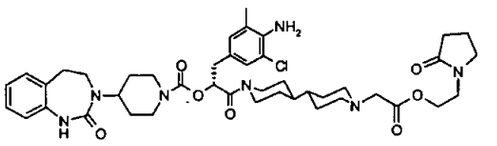
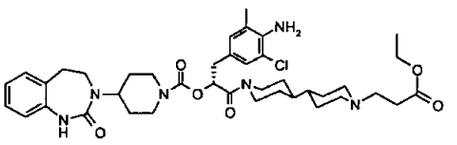
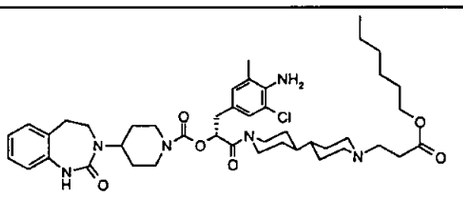
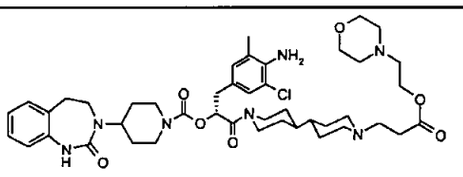
Nr.	Struktur
(265)	
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	

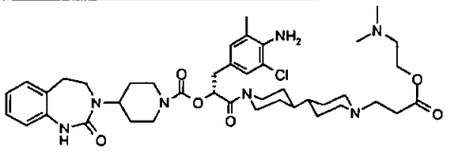
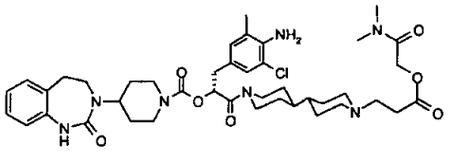
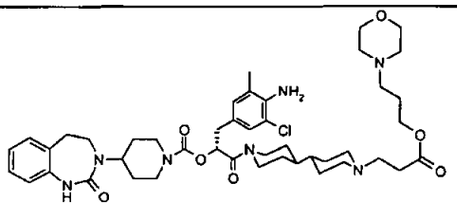
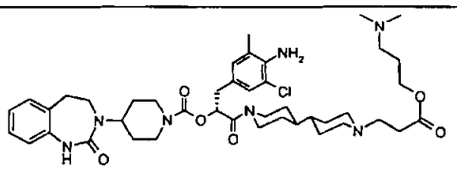
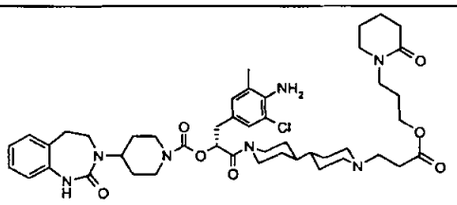
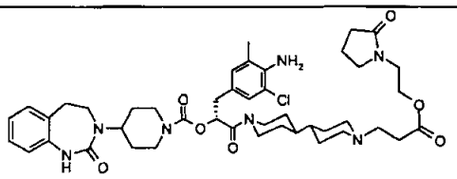
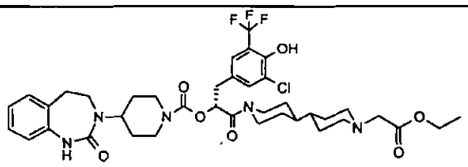
Nr.	Struktur
(272)	
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	

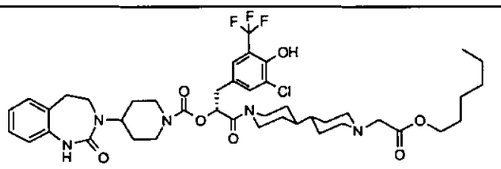
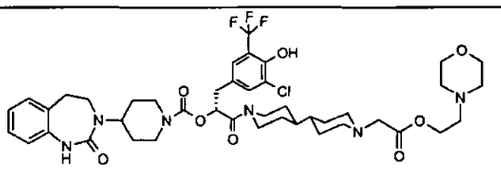
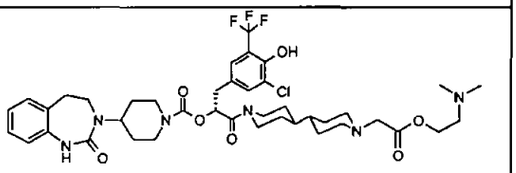
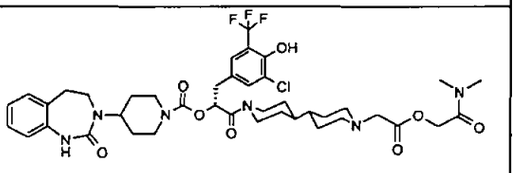
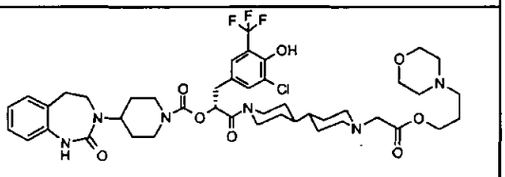
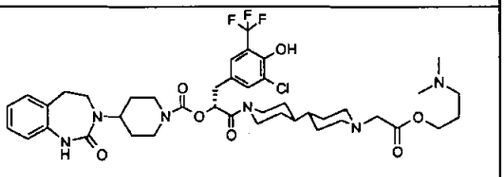
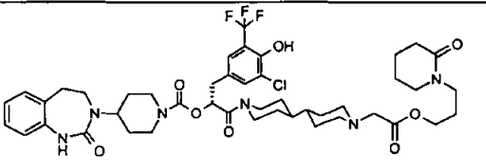
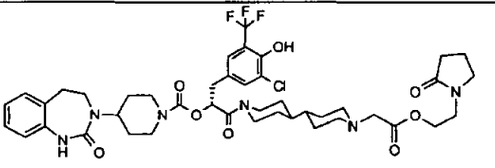
Nr.	Struktur
(279)	
(280)	
(281)	
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	

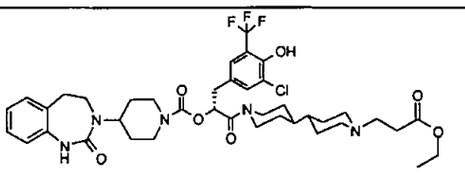
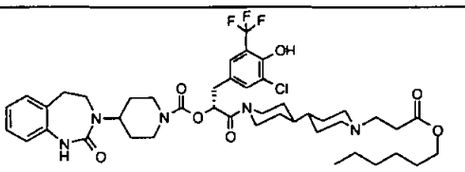
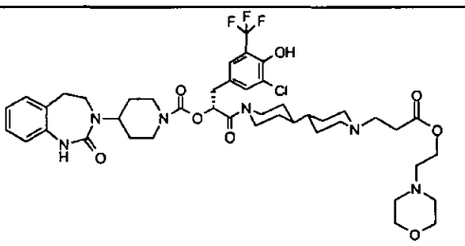
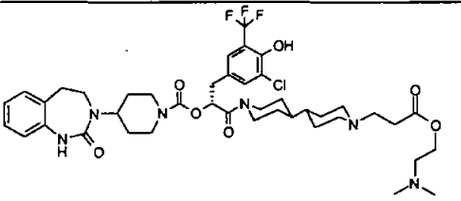
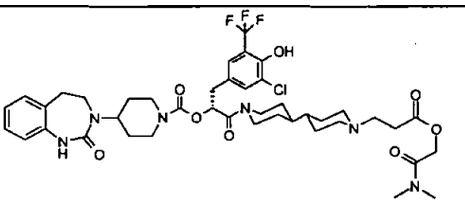
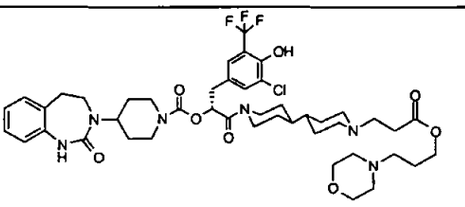
Nr.	Struktur
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	
(291)	
(292)	

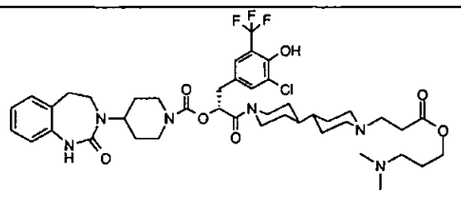
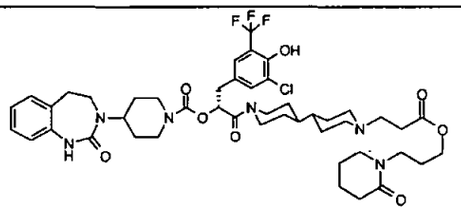
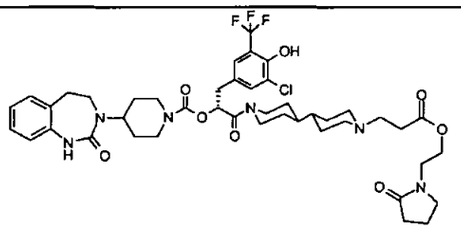
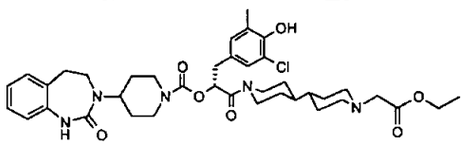
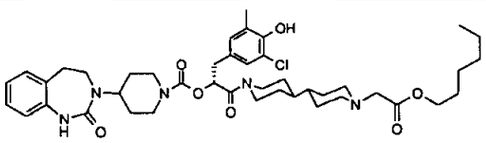
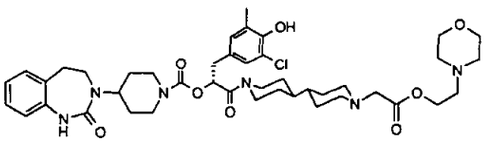
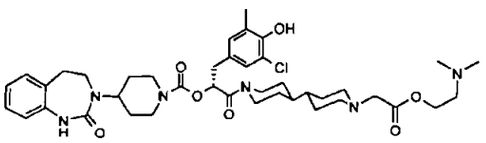
Nr.	Struktur
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	
(299)	

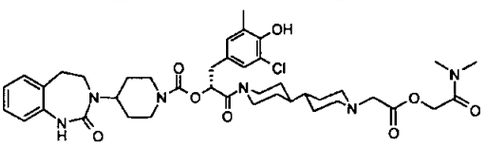
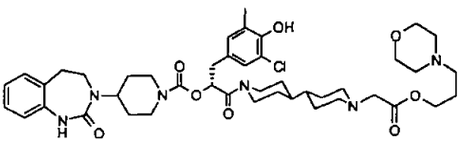
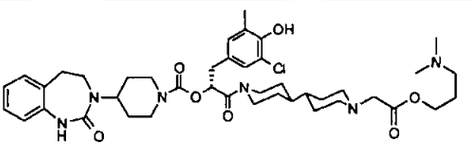
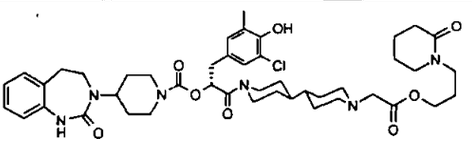
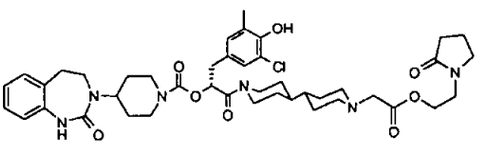
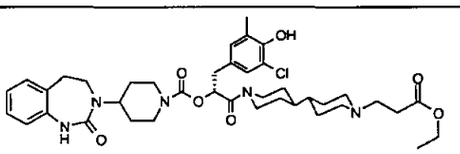
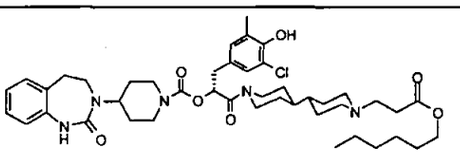
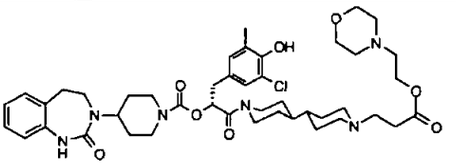
Nr.	Struktur
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	
(307)	

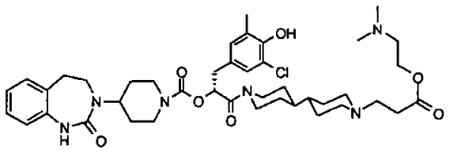
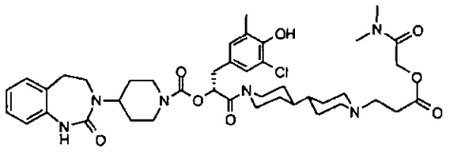
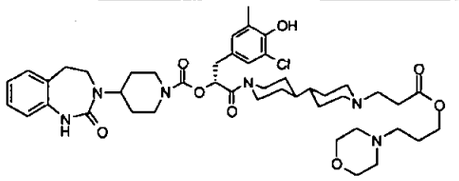
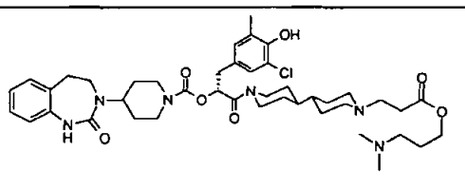
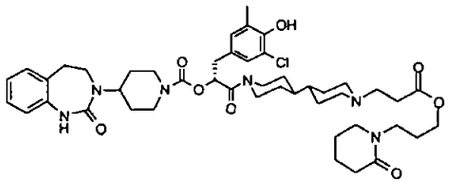
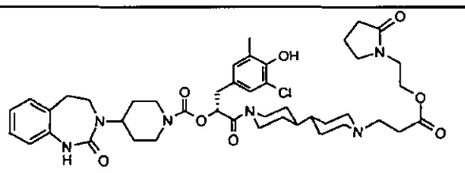
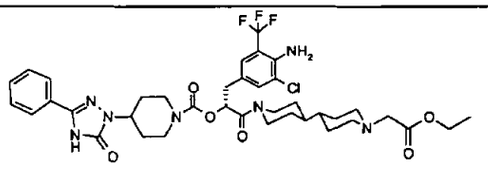
Nr.	Struktur
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	

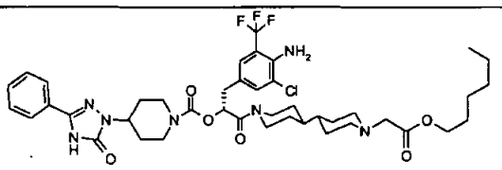
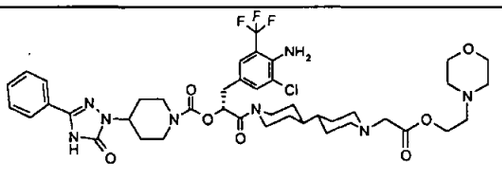
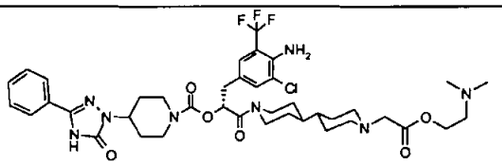
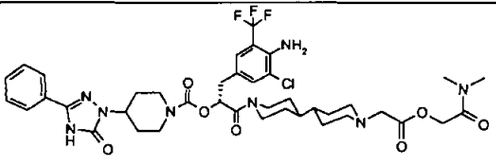
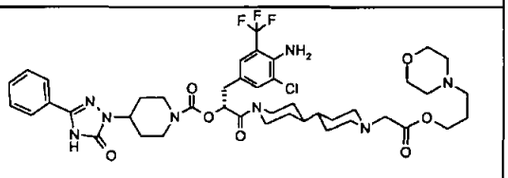
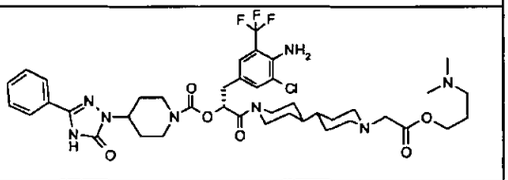
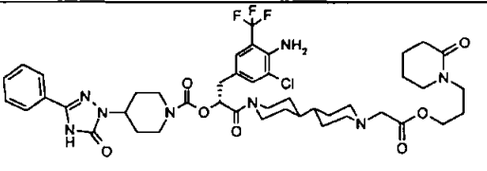
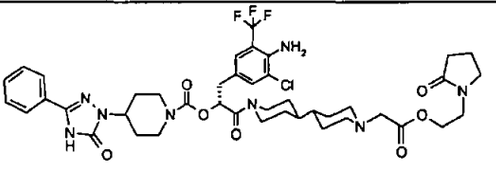
Nr.	Struktur
(315)	
(316)	
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	

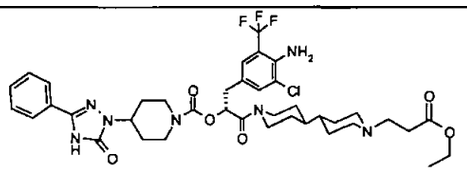
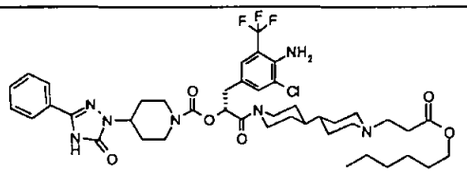
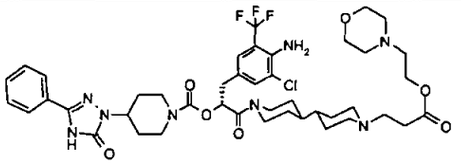
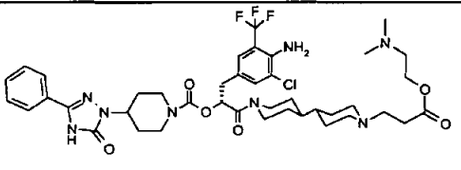
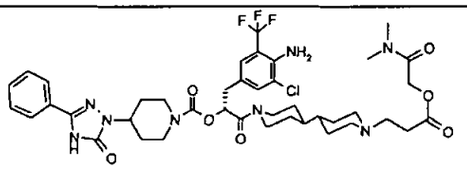
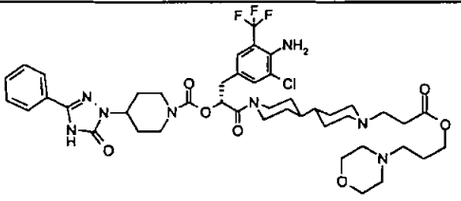
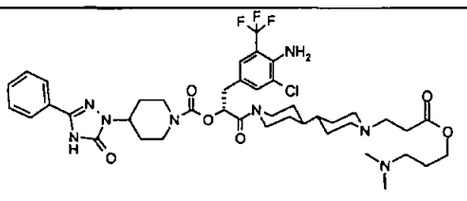
Nr.	Struktur
(323)	
(324)	
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	

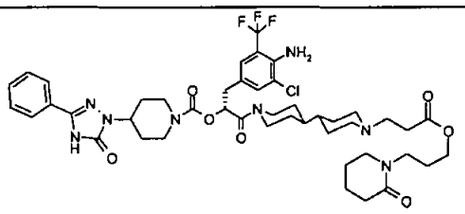
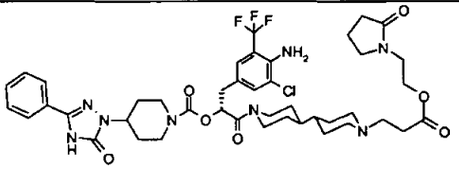
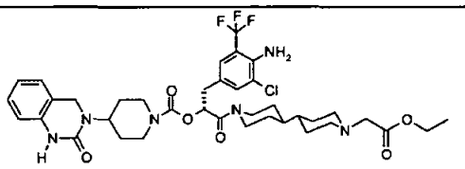
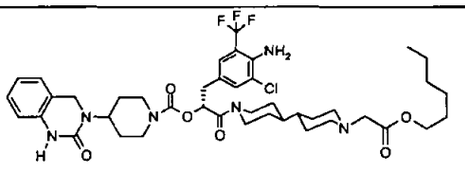
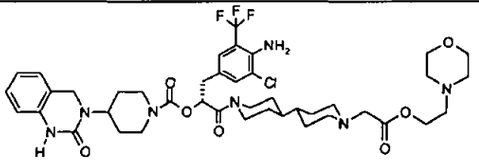
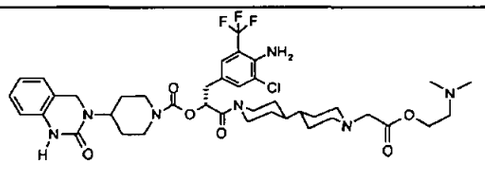
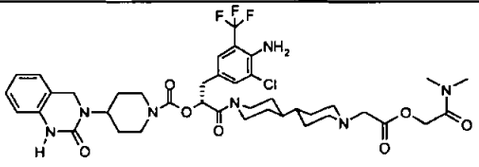
Nr.	Struktur
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	
(334)	
(335)	

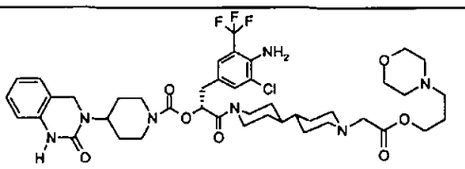
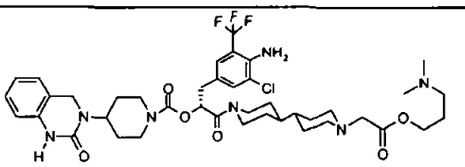
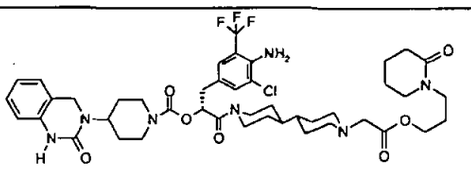
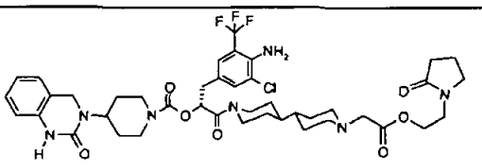
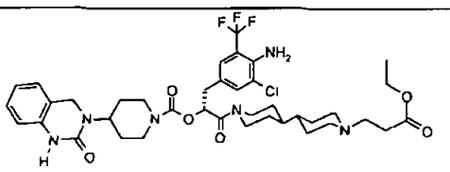
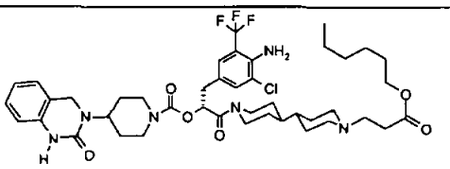
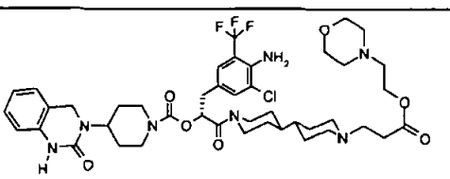
Nr.	Struktur
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	
(342)	
(343)	

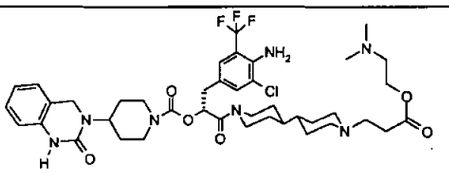
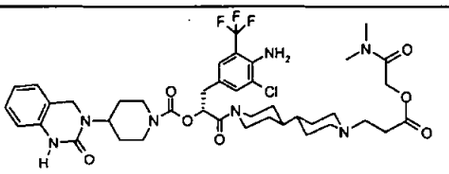
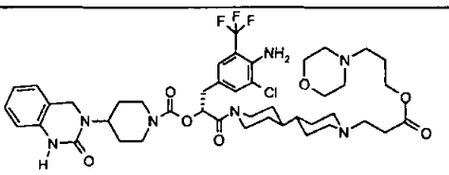
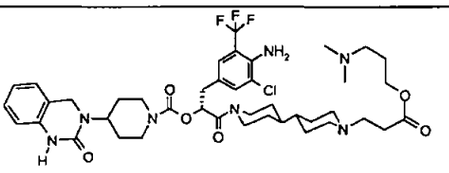
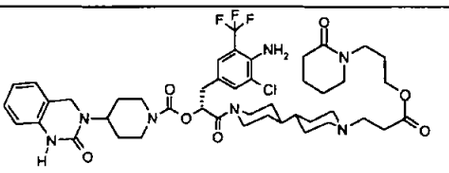
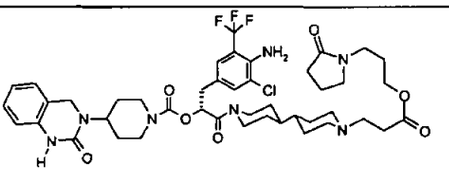
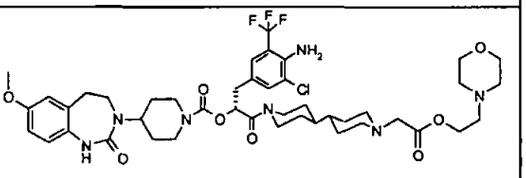
Nr.	Struktur
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	
(350)	

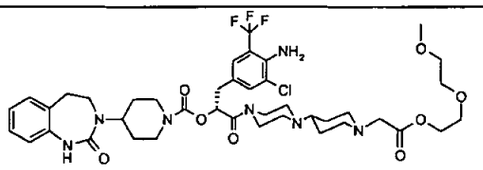
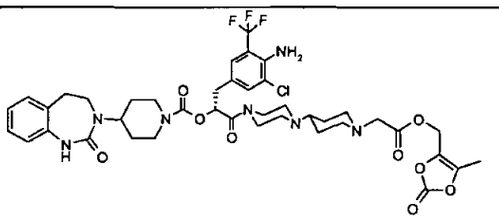
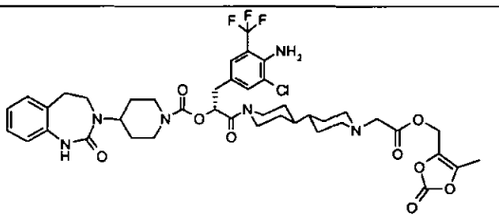
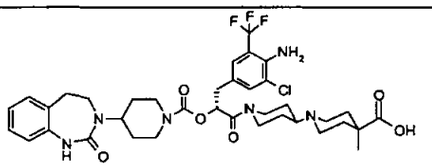
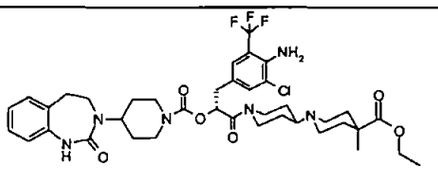
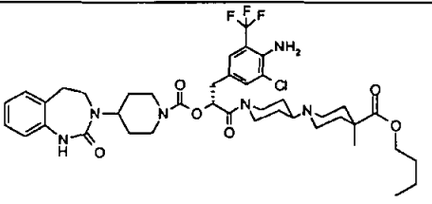
Nr.	Struktur
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	
(358)	

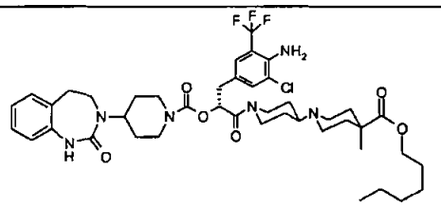
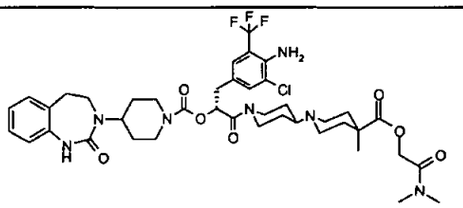
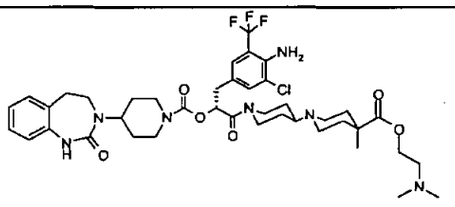
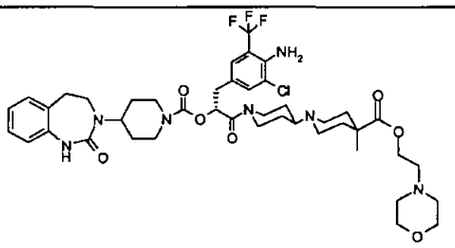
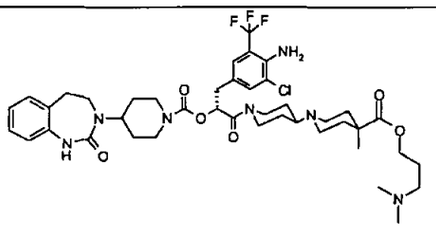
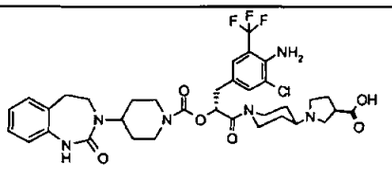
Nr.	Struktur
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	

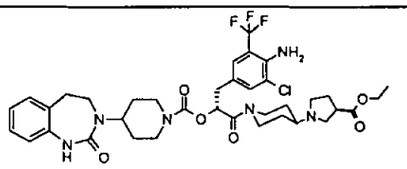
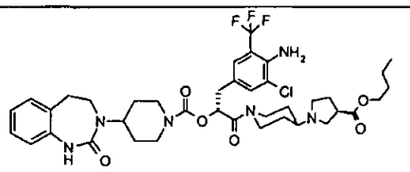
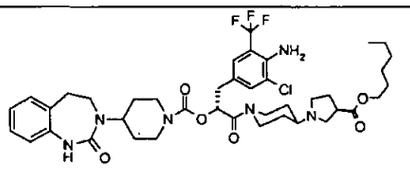
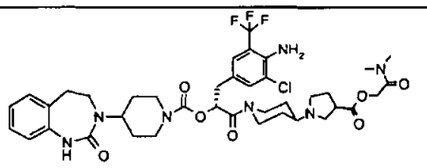
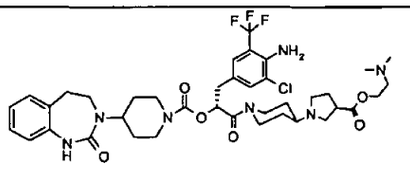
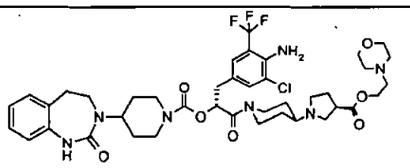
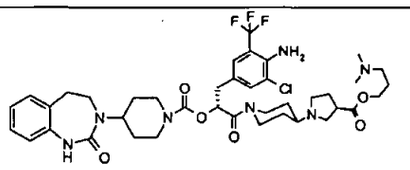
Nr.	Struktur
(366)	
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	

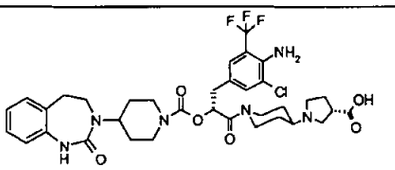
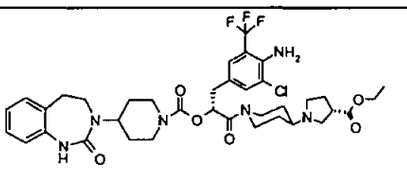
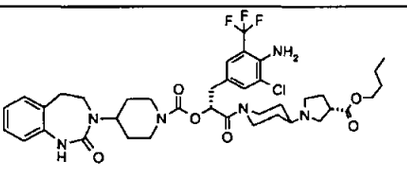
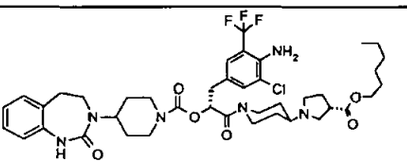
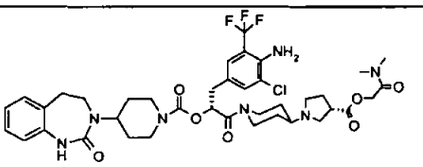
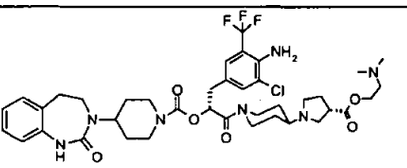
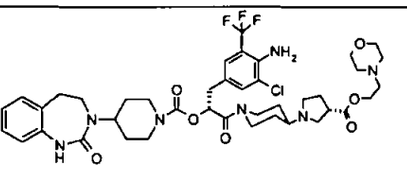
Nr.	Struktur
(373)	
(374)	
(375)	
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	

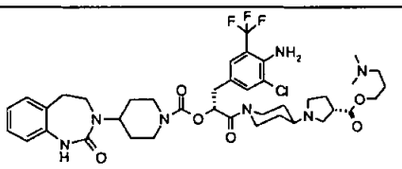
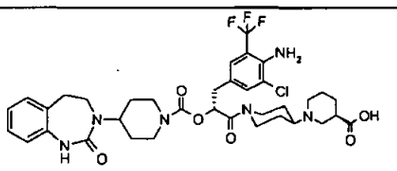
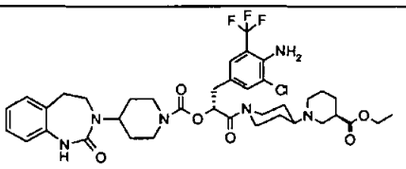
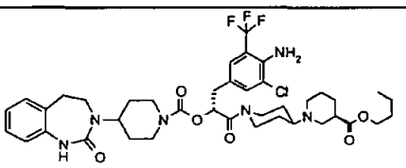
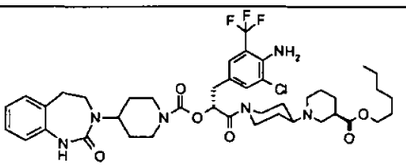
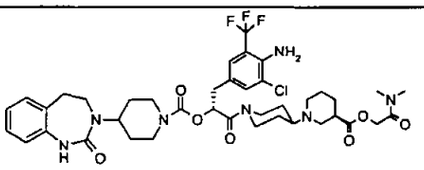
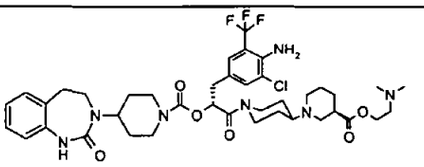
Nr.	Struktur
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	
(384)	
(385)	
(386)	

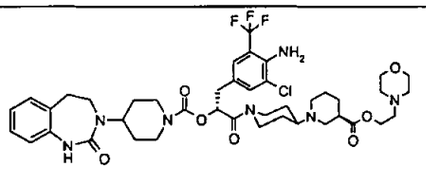
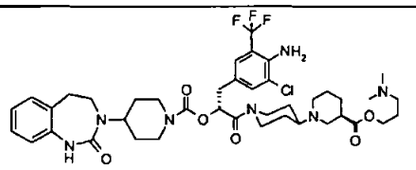
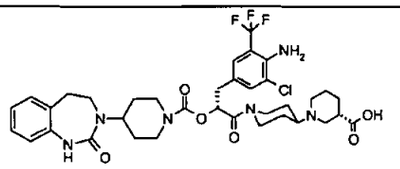
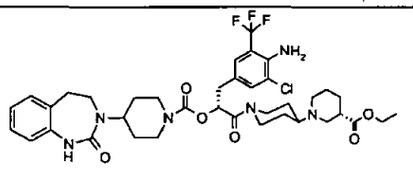
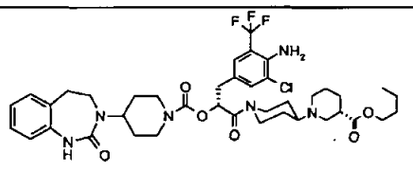
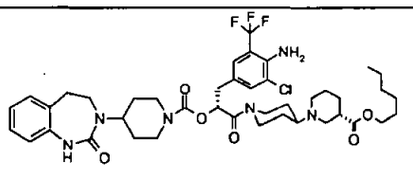
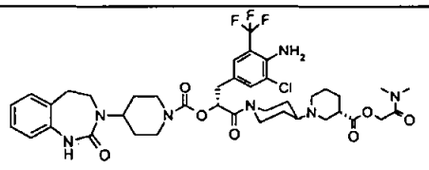
Nr.	Struktur
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	
(392)	

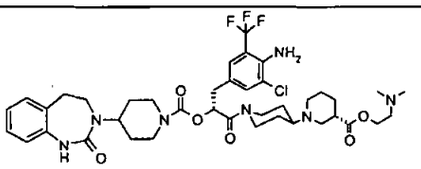
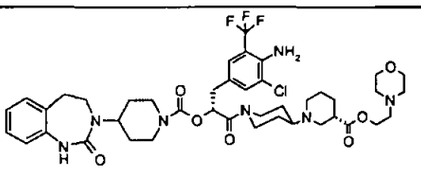
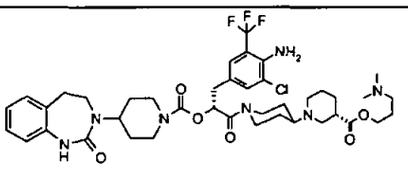
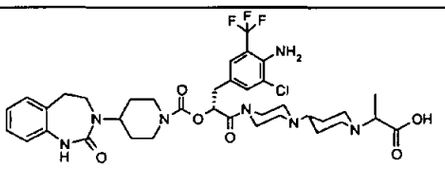
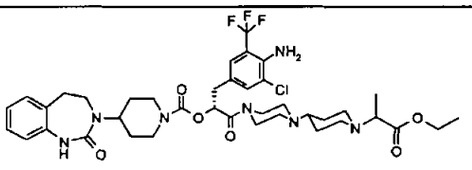
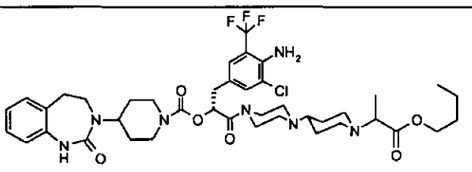
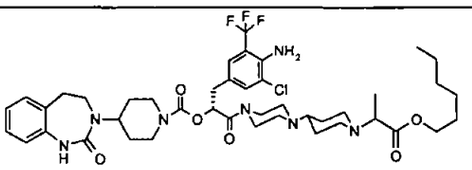
Nr.	Struktur
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	
(397)	
(398)	

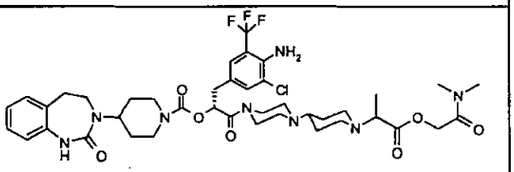
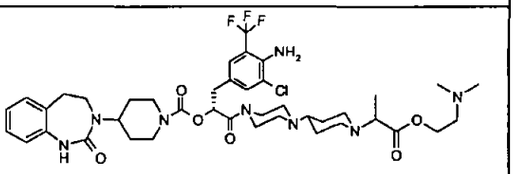
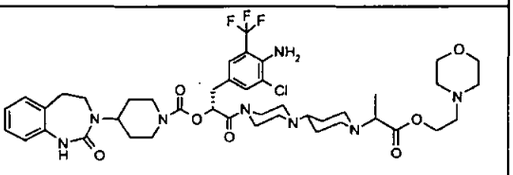
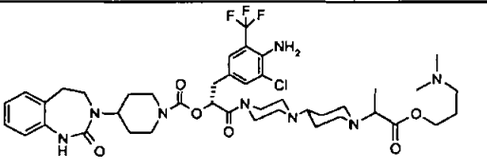
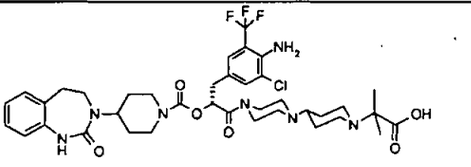
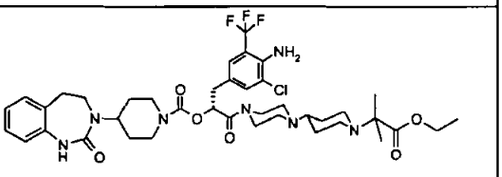
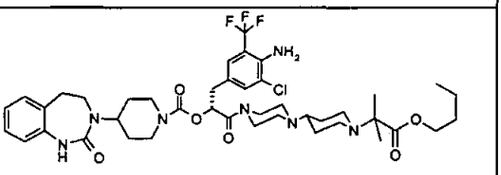
Nr.	Struktur
(399)	
(400)	
(401)	
(402)	
(403)	
(404)	
(405)	

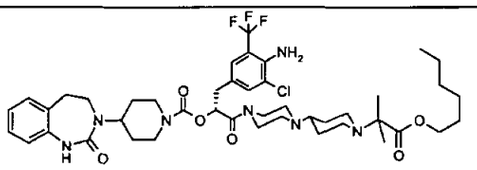
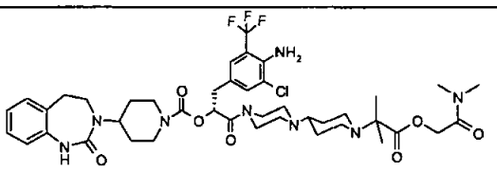
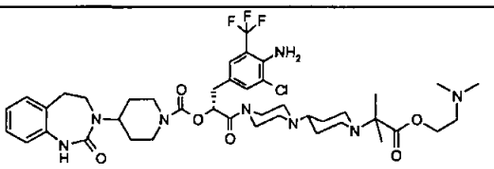
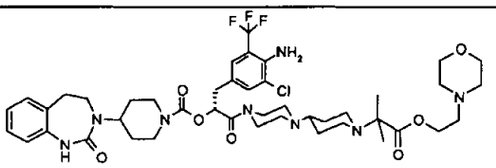
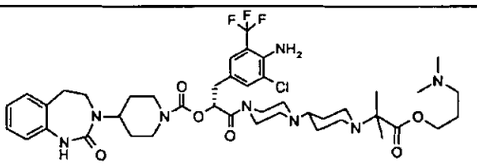
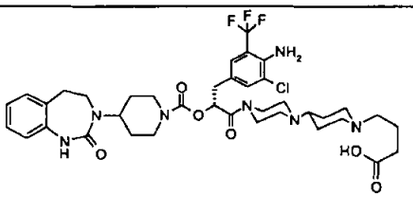
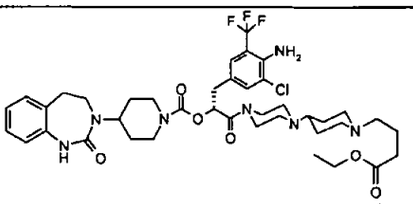
Nr.	Struktur
(406)	
(407)	
(408)	
(409)	
(410)	
(411)	
(412)	

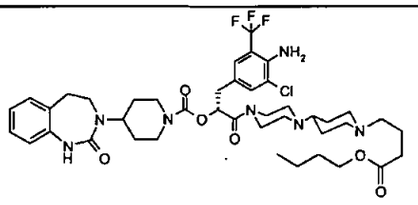
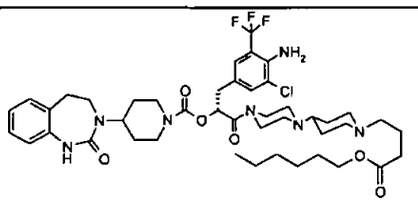
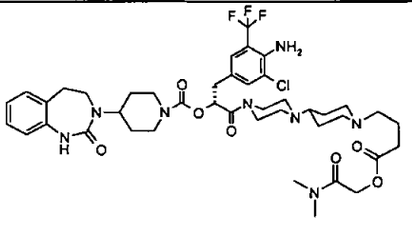
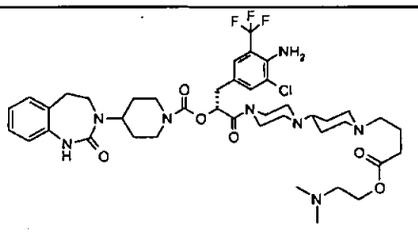
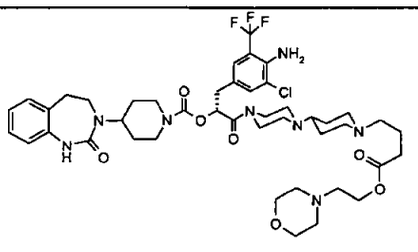
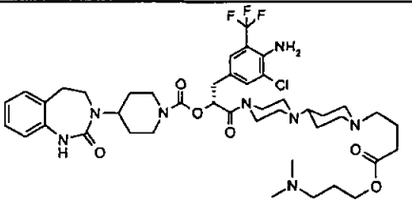
Nr.	Struktur
(413)	
(414)	
(415)	
(416)	
(417)	
(418)	
(419)	

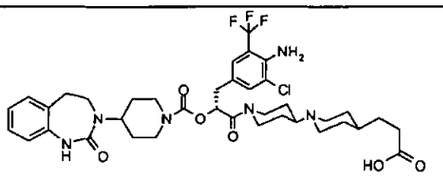
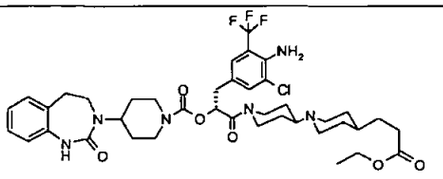
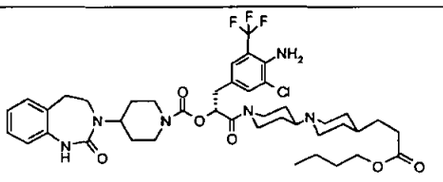
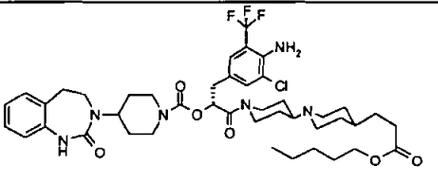
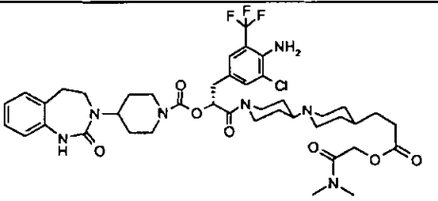
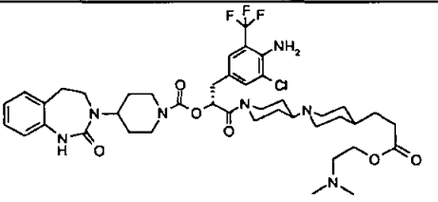
Nr.	Struktur
(420)	
(421)	
(422)	
(423)	
(424)	
(425)	
(426)	

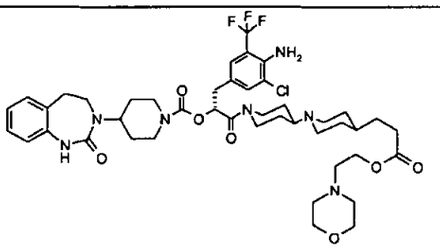
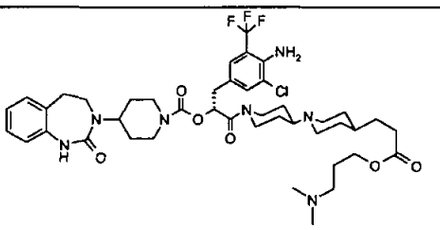
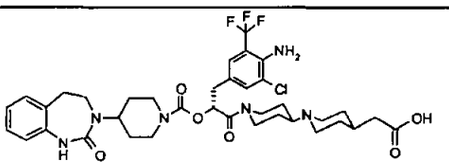
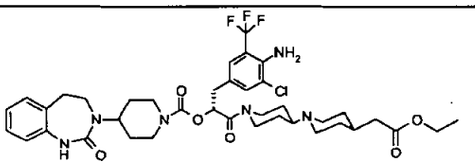
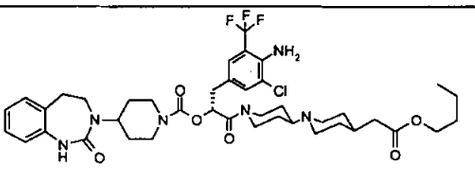
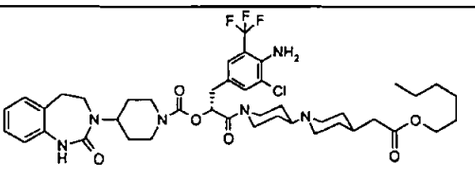
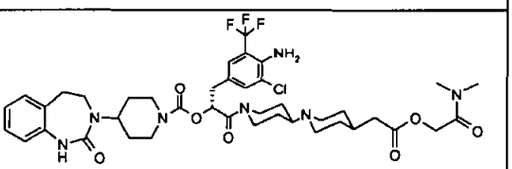
Nr.	Struktur
(427)	
(428)	
(429)	
(430)	
(431)	
(432)	
(433)	

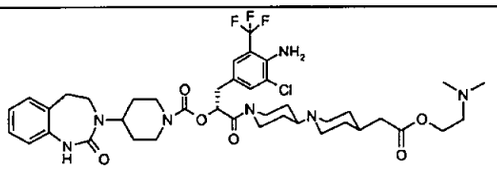
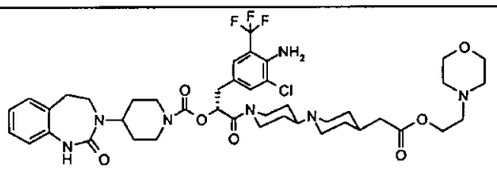
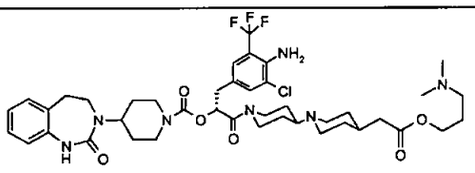
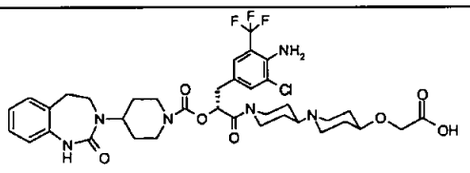
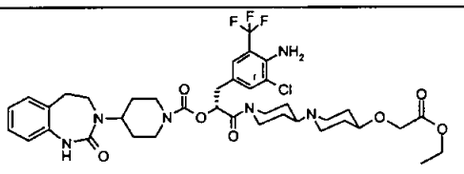
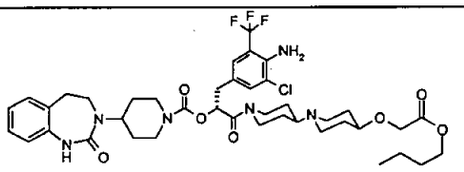
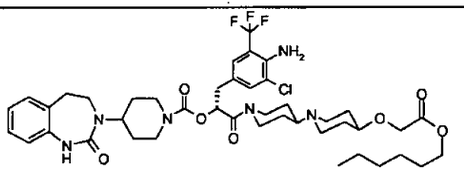
Nr.	Struktur
(434)	
(435)	
(436)	
(437)	
(438)	
(439)	
(440)	

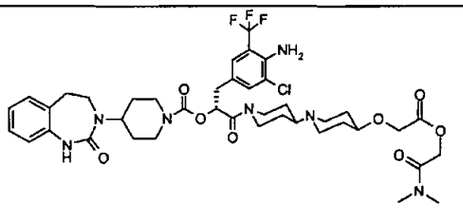
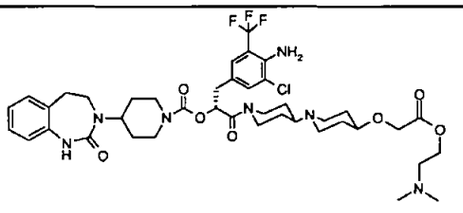
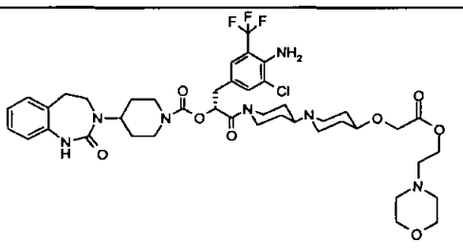
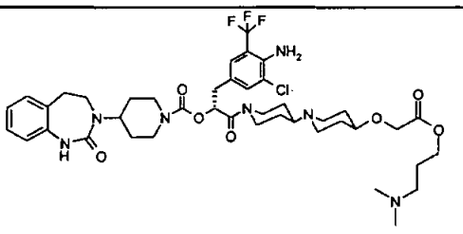
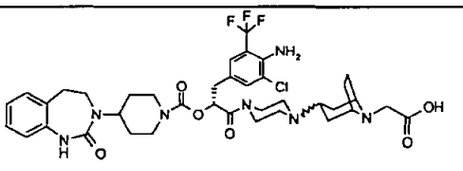
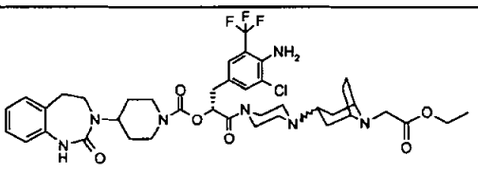
Nr.	Struktur
(441)	
(442)	
(443)	
(444)	
(445)	
(446)	
(447)	

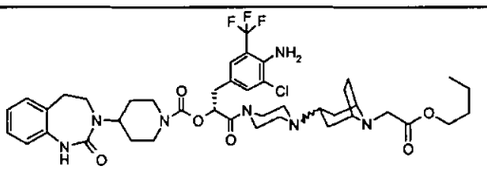
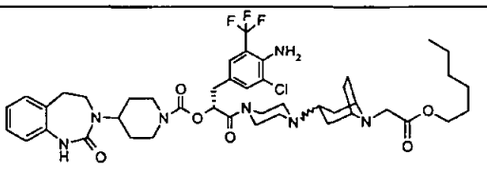
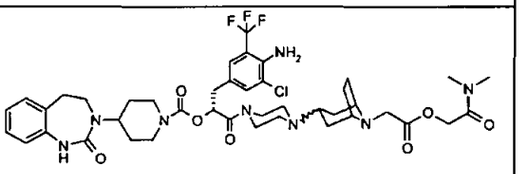
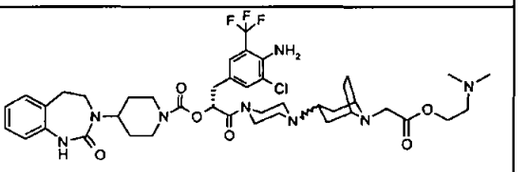
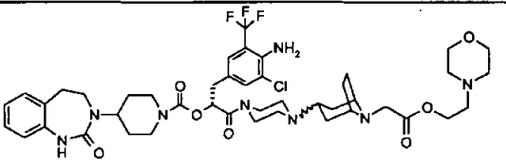
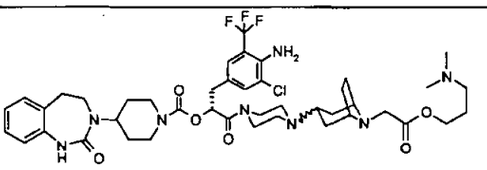
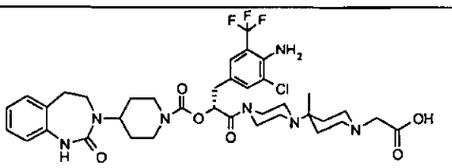
Nr.	Struktur
(448)	
(449)	
(450)	
(451)	
(452)	
(453)	

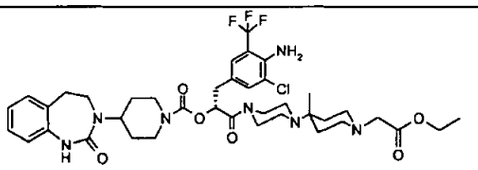
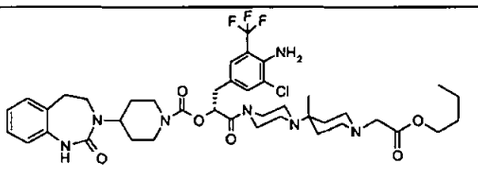
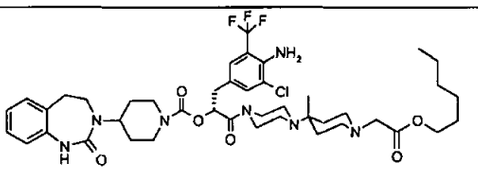
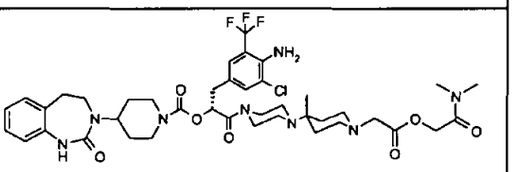
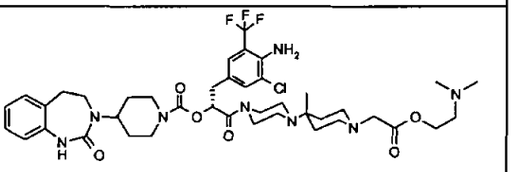
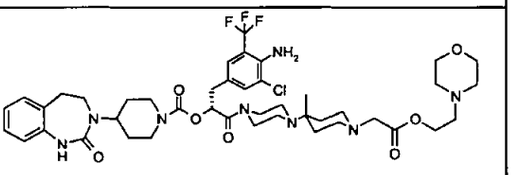
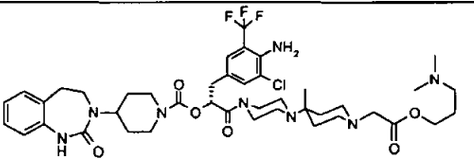
Nr.	Struktur
(454)	
(455)	
(456)	
(457)	
(458)	
(459)	

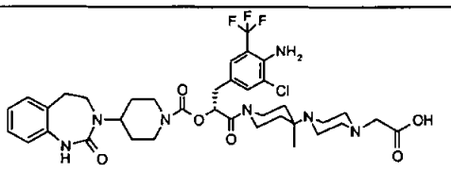
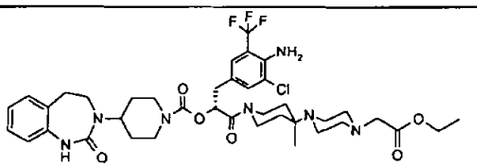
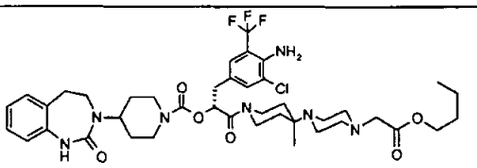
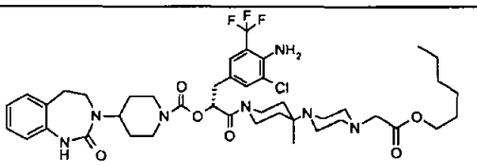
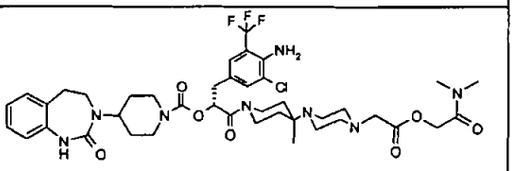
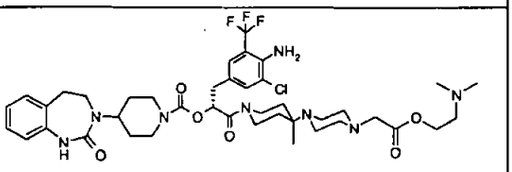
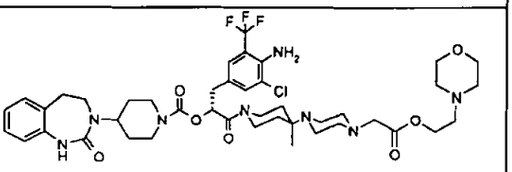
Nr.	Struktur
(460)	
(461)	
(462)	
(463)	
(464)	
(465)	
(466)	

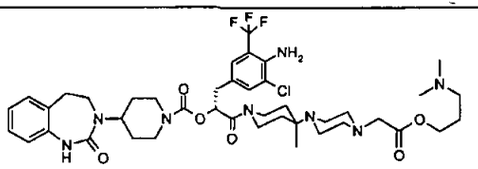
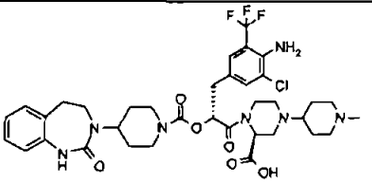
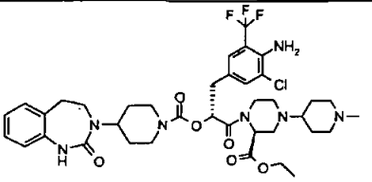
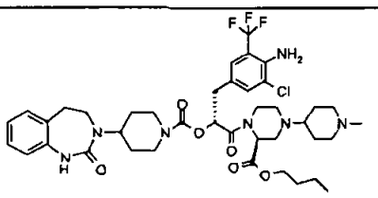
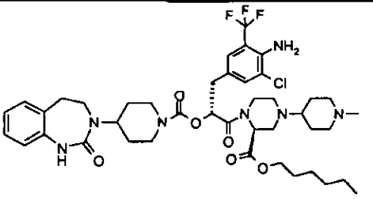
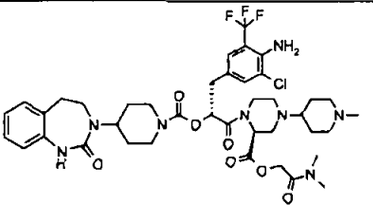
Nr.	Struktur
(467)	
(468)	
(469)	
(470)	
(471)	
(472)	
(473)	

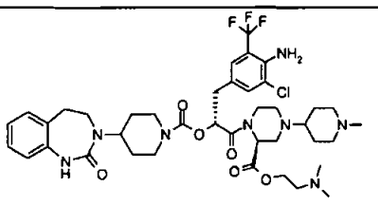
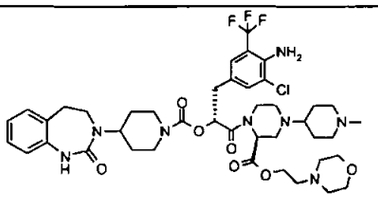
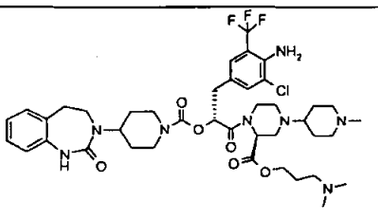
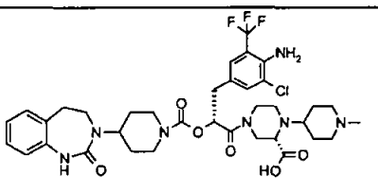
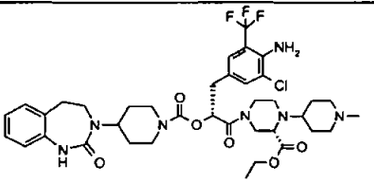
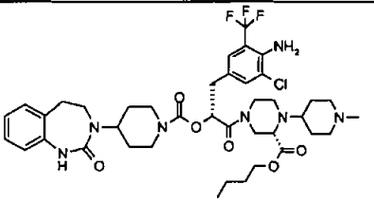
Nr.	Struktur
(474)	
(475)	
(476)	
(477)	
(478)	
(479)	

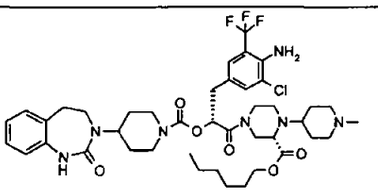
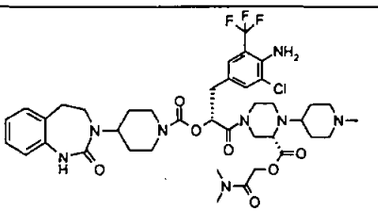
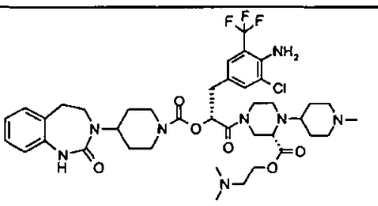
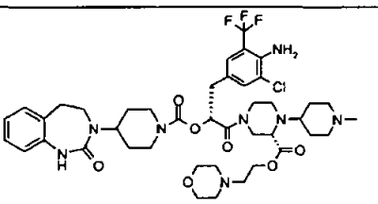
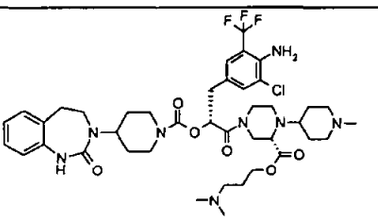
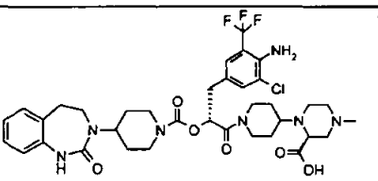
Nr.	Struktur
(480)	
(481)	
(482)	
(483)	
(484)	
(485)	
(486)	

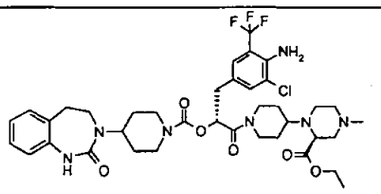
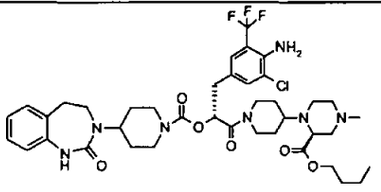
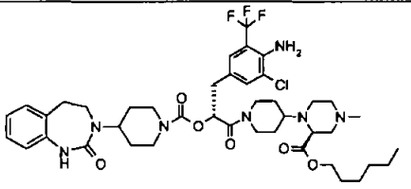
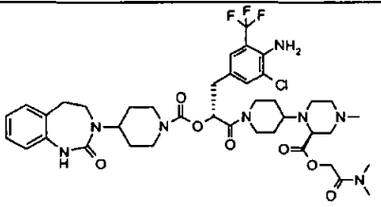
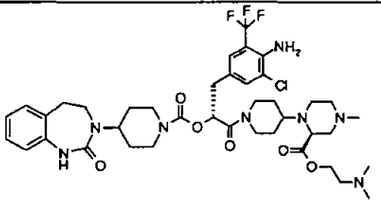
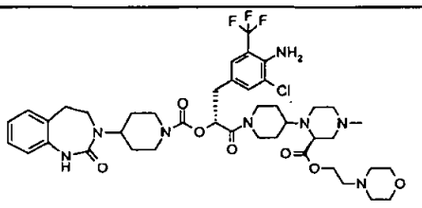
Nr.	Struktur
(487)	
(488)	
(489)	
(490)	
(491)	
(492)	
(493)	

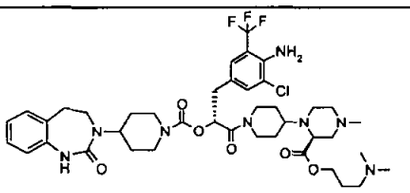
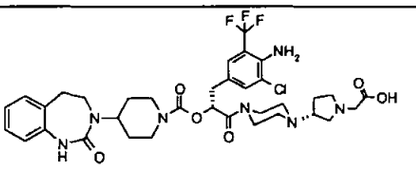
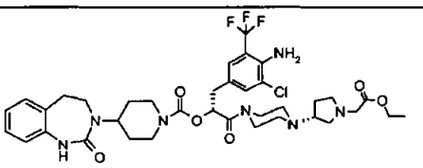
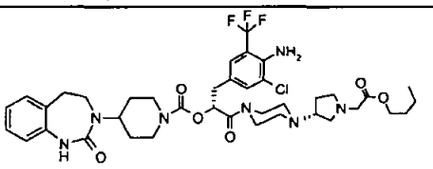
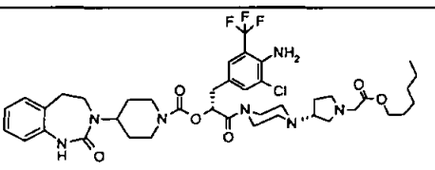
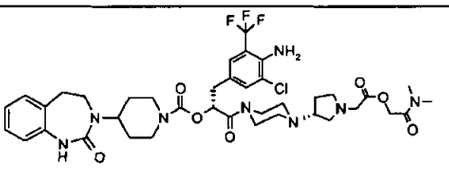
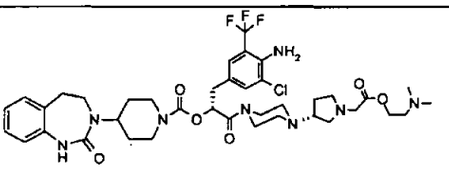
Nr.	Struktur
(494)	
(495)	
(496)	
(497)	
(498)	
(499)	
(500)	

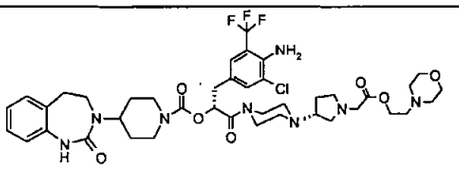
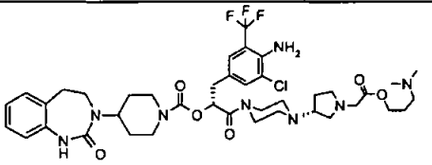
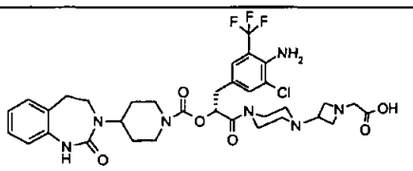
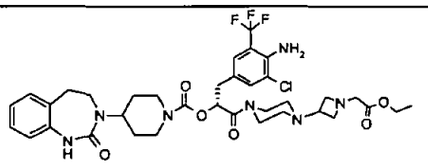
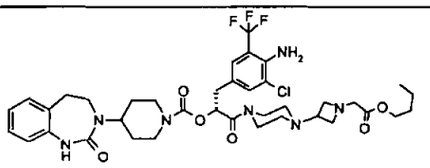
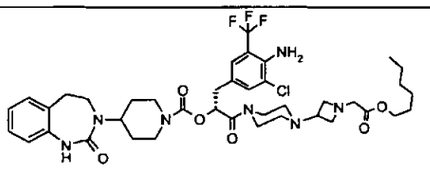
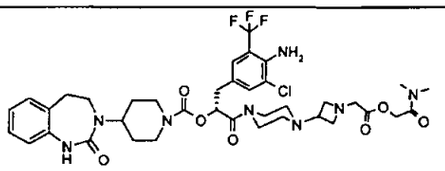
Nr.	Struktur
(501)	
(502)	
(503)	
(504)	
(505)	
(506)	

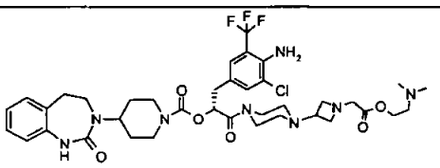
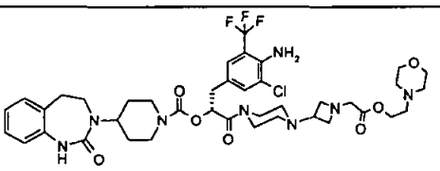
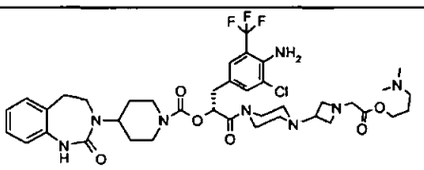
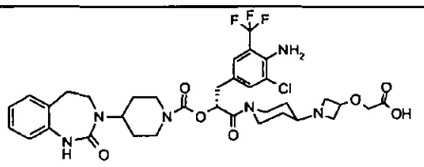
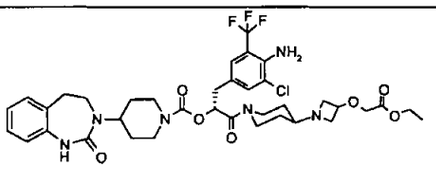
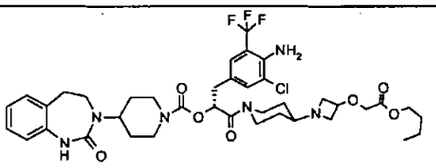
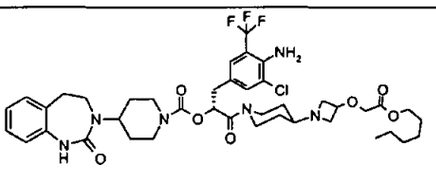
Nr.	Struktur
(507)	
(508)	
(509)	
(510)	
(511)	
(512)	

Nr.	Struktur
(513)	
(514)	
(515)	
(516)	
(517)	
(518)	

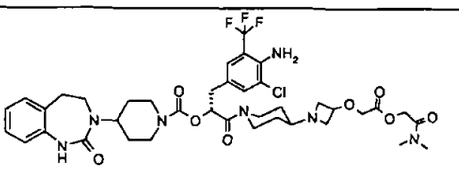
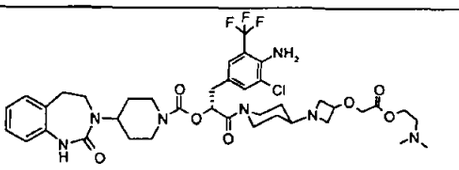
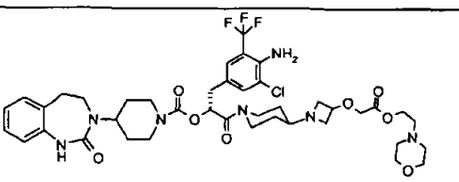
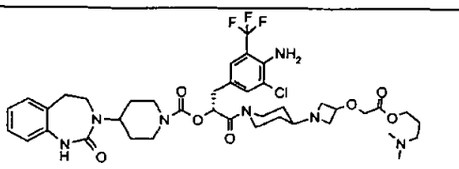
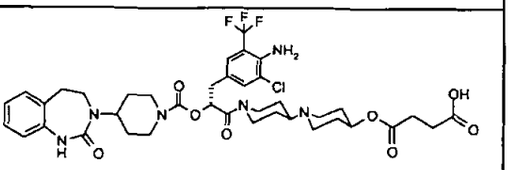
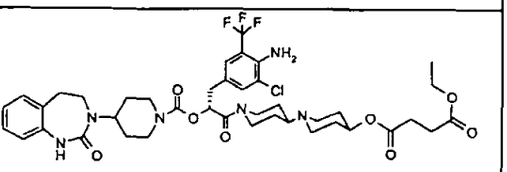
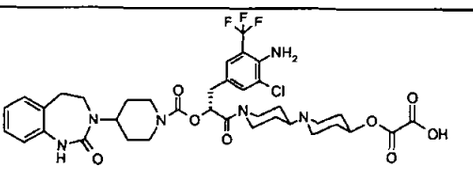
Nr.	Struktur
(519)	
(520)	
(521)	
(522)	
(523)	
(524)	

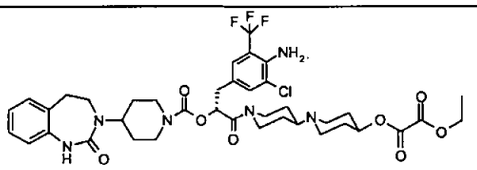
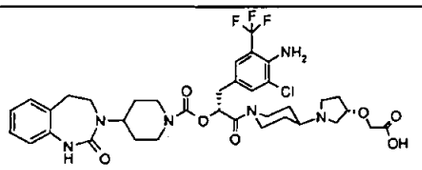
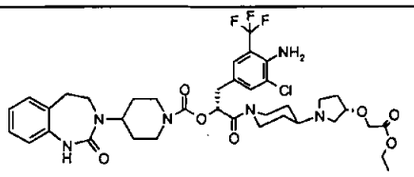
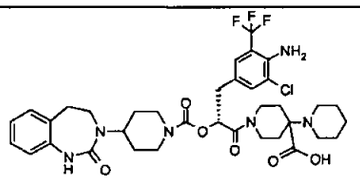
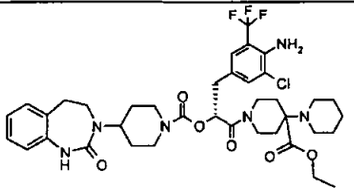
Nr.	Struktur
(525)	
(526)	
(527)	
(528)	
(529)	
(530)	
(531)	

Nr.	Struktur
(532)	
(533)	
(534)	
(535)	
(536)	
(537)	
(538)	

Nr.	Struktur
(539)	
(540)	
(541)	
(542)	
(543)	
(544)	
(545)	

399

Nr.	Struktur
(546)	
(547)	
(548)	
(549)	
(550)	
(551)	
(552)	

Nr.	Struktur
(553)	
(554)	
(555)	
(556)	
(557)	

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.

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen.

12. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).

13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Chlostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, prurigo, Pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, von entzündlichen Erkrankungen, z.B. entzündlichen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis oder neurogene Arthritis, generalisierten Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma und COPD, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis, einhergehen, von chronischen Schmerzerkrankungen wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien, durch Gewebetraumata induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, von temporomandibulären Dysfunktionen, von CRPS, Rückenschmerzen, von viszeralen Erkrankungen wie z.B. IBS (irritable bowel Syndrome) oder inflammable bowel syndrome, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten.

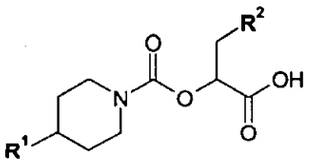
14. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS).

15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel **V**

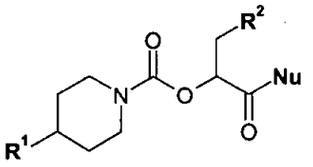


in der R^1 und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel **VI**

$$H\text{-}R^3\text{-}R^4 \quad ,$$

in der R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind, gekuppelt wird, wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom von R^3 erfolgt und wobei vor Durchführung der Reaktion die in den Resten des Amins der allgemeinen Formel **VI** gegebenenfalls vorhandenen Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion wieder abgespalten werden, oder

(b) eine Verbindung der allgemeinen Formel **VII**



in der R^1 und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind und **Nu** eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel **VI**

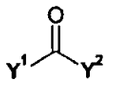
$$H\text{-}R^3\text{-}R^4 \quad ,$$

in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind, gekuppelt wird, wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom des Amins R^3 erfolgt und wobei vor Durchführung der Reaktion die in den Resten des Amins der allgemeinen Formel **VI** gegebenenfalls vorhandenen Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion wieder abgespalten werden, wobei

die als Ausgangsverbindungen benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel **V** durch Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel **VIII**

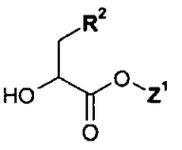


in der R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel **IX**



in der Y^1 und Y^2 nucleofuge Gruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können,

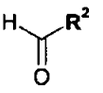
und mit Verbindungen der allgemeinen Formel **X**



,

in der R^2 wie in Anspruch 1 definiert ist und Z^1 eine Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt und vor Durchführung der Reaktion eine im Rest R^2 einer Verbindung der Formel VI gegebenenfalls vorhandene Hydroxyfunktion durch einen Schutzrest geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion wieder abgespalten werden, erhalten werden, und

der Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel **X** in der Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel **XI**



,

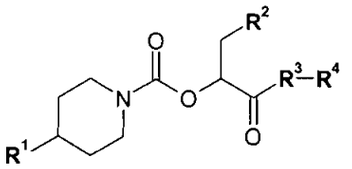
in der R^2 wie in Anspruch 1 definiert ist, mit *N*-Acetylglycin in Acetanhydrid als Lösungsmittel in Gegenwart von Alkaliacetat besteht, und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

ANTAGONISTAS DE CGRP SELECCIONADOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN, ASÍ COMO SU USO COMO MEDICAMENTOS

Objeto de la presente invención son los antagonistas de CGRP de la fórmula general **I**



en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen 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 especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, así como aquellos compuestos de la fórmula general **I**, en los que uno o varios átomos de hidrógeno se intercambiaron por deuterio, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimientos para su preparación.

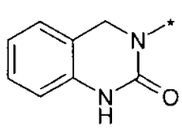
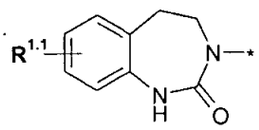
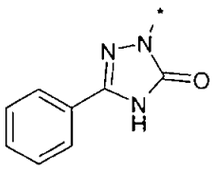
ESTADO DE LA TÉCNICA

En las solicitudes de patente internacional PCT/EP97/04862 y PCT/EP03/11762 se describen ya antagonistas de CGRP para el tratamiento de la migraña.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la fórmula general **I** anterior, significan, en una primera forma de realización,

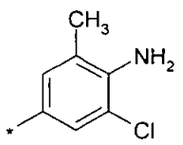
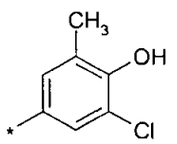
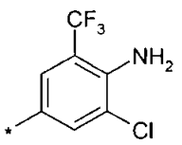
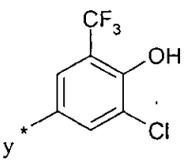
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


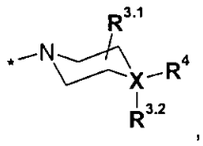
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de





y

R^3 un grupo de la fórmula general **II**



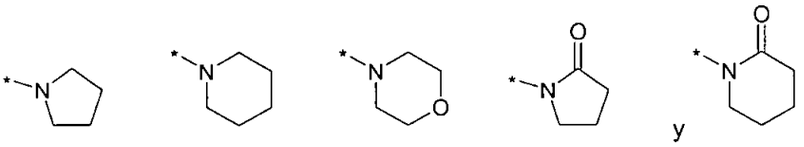
en los que

X N o C,

$R^{3.1}$ representa H, alquilo C_{1-3}- o $R^{3.1.1}$-(O)C-,

$R^{3.1.1}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $R^{3.1.1.1}$-alquileno C_{2-4},

$R^{3.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



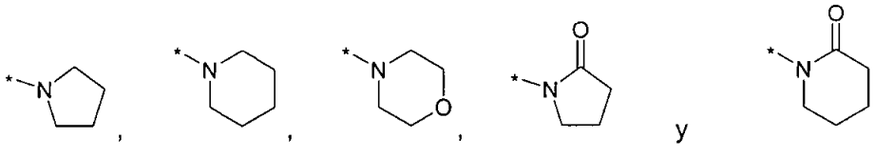
y

$R^{3.2}$ un par de electrones libres cuando **X** = N, o

$R^{3.2}$ H, alquilo C_{1-3} o $R^{3.2.1}$-O-C(O)-, cuando **X** = C,

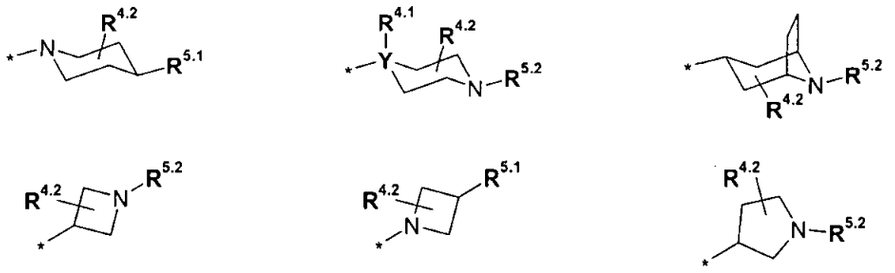
$R^{3.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $R^{3.2.1.1}$-alquileno C_{2-4},

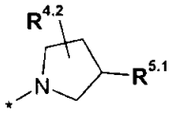
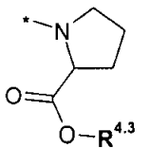
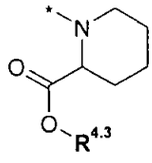
$R^{3.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



y

R^4 un grupo de las fórmulas generales **III**



en los que

Y C y

$\mathbf{R^{4.1}}$ H o alquilo C_{1-3}-, o

Y N y

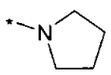
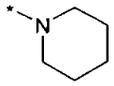
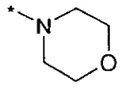
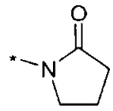
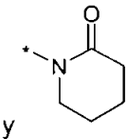
$\mathbf{R^{4.1}}$ representa un par de electrones libres,

con la condición de que **X** e **Y** no sean al mismo tiempo N,

$\mathbf{R^{4.2}}$ H, alquilo C_{1-3}- o $\mathbf{R^{4.2.1}}$-(O)C-,

$\mathbf{R^{4.2.1}}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $\mathbf{R^{4.2.1.1}}$-alquileno C_{2-4},

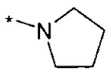
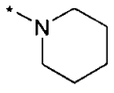
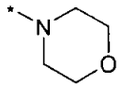
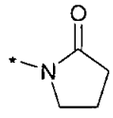
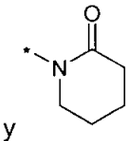
$\mathbf{R^{4.2.1.1}}$ un grupo seleccionado de





y


y

$\mathbf{R^{4.3}}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $\mathbf{R^{4.3.1}}$-alquileno C_{2-4},

$\mathbf{R^{4.3.1}}$ un grupo seleccionado de

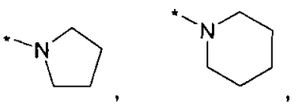




y


$\mathbf{R^{5.1}}$ H, alquilo C_{1-3}, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3}), $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C(O)-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-C(O)-O-, $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)- o $\mathbf{R^{5.1.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

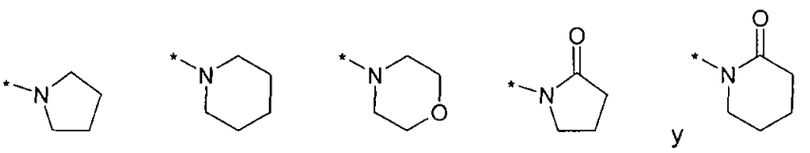
$\mathbf{R^{5.1.1}}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil

C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.1.1.1}}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $\mathbf{R^{5.1.1.2}}$-alquileno C_{2-4}-,

$\mathbf{R^{5.1.1.1}}$ un grupo seleccionado de



$\mathbf{R^{5.1.1.2}}$ un grupo seleccionado de

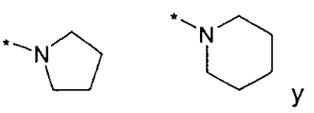


y

$\mathbf{R^{5.2}}$ H, alquilo C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C(O)- o $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

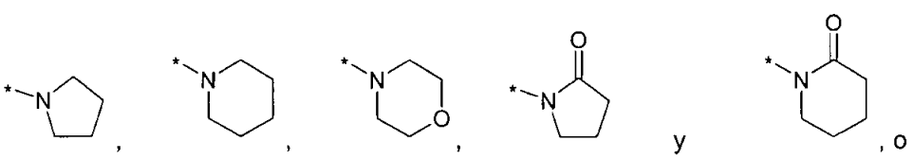
$\mathbf{R^{5.2.1}}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquilen C_{2-4}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.2.1.1}}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $\mathbf{R^{5.2.1.2}}$-alquileno C_{2-4}-,

$\mathbf{R^{5.2.1.1}}$ un grupo seleccionado de



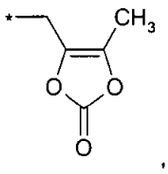
y

$\mathbf{R^{5.2.1.2}}$ un grupo seleccionado de



y , o

$\mathbf{R^{5.2.1}}$ un grupo de la fórmula

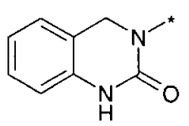
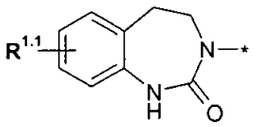
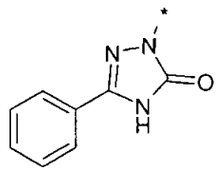


con la condición de que al menos uno de los radicales $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ o $R^{5.2}$ sea otro radical distinto de H o alquilo C_{1-3}-,

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.

Una primera forma de realización preferida de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general I anterior, en los cuales

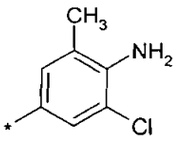
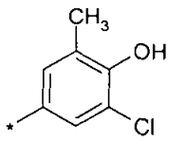
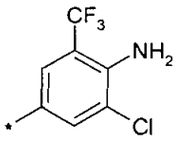
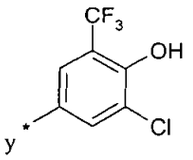
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


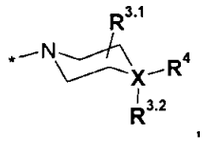
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de

R^3 un grupo de la fórmula general II



en los que

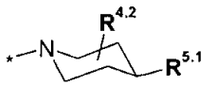
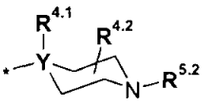
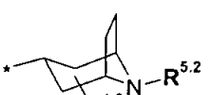
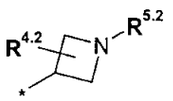
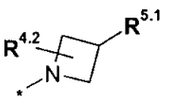
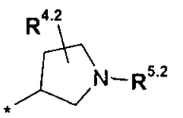
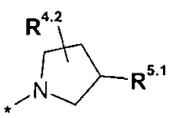
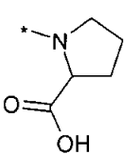
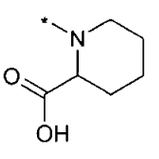
X N o C,

$R^{3.1}$ H, alquilo C_{1-3}- o HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ un par de electrones libres cuando **X** = N, o

$R^{3.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o HO-C(O)-, cuando **X** = C,

R^4 un grupo de las fórmulas generales III

en los que

Y C y

$\mathbf{R^{4.1}}$ H o alquilo C_{1-3}-, o

Y N y

$\mathbf{R^{4.1}}$ representa un par de electrones libres,

con la condición de que **X** e **Y** no sean al mismo tiempo N,

$\mathbf{R^{4.2}}$ H, alquilo C_{1-3}- o HO-C(O)-,

$\mathbf{R^{5.1}}$ H, alquilo C_{1-3}-, HO-C(O)-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)-,HO-C(O)-C(O)-O-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

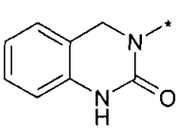
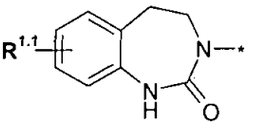
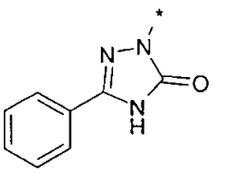
$\mathbf{R^{5.2}}$ H, alquilo C_{1-3}-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

con la condición de que al menos uno de los radicales $\mathbf{R^{3.1}}$, $\mathbf{R^{3.2}}$, $\mathbf{R^{4.2}}$, $\mathbf{R^{5.1}}$ o $\mathbf{R^{5.2}}$ sea otro radical distinto de H o 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.

Una segunda forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general I anterior, en los cuales

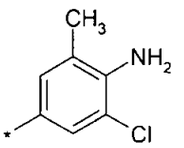
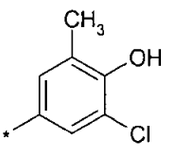
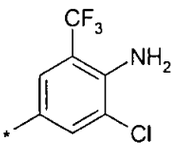
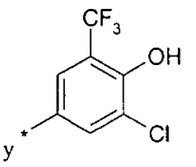
$\mathbf{R^1}$ significa un grupo seleccionado de



y


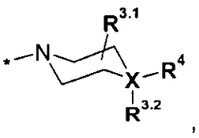
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de




y


R^3 un grupo de la fórmula general **II**



en los que

X N o C,

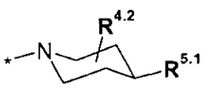
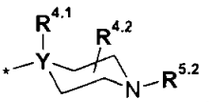
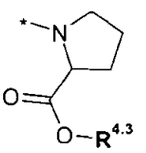
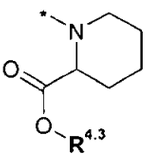
$R^{3.1}$ representa H, alquilo C_{1-3}- o **$R^{3.1.1}$**-(O)C-,

$R^{3.1.1}$ HO, alquil C_{1-6}-O-,

$R^{3.2}$ un par de electrones libres cuando **X** = N, o

$R^{3.2}$ H o alquilo C_{1-3}-, cuando **X** = C,

R^4 un grupo de las fórmulas generales **III**




o


en los que

Y C y

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-, o

Y N y

$R^{4.1}$ representa un par de electrones libres,

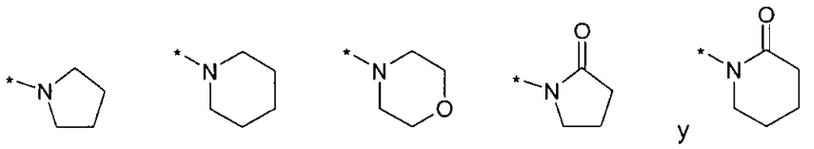
con la condición de que **X** e **Y** no sean al mismo tiempo N,

$R^{4.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o **$R^{4.2.1}$**-(O)C-,

$R^{4.2.1}$ HO, alquil C_{1-6}-O-, y

$R_{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil $C_{1-3})_2N$-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil $C_{1-3})_2N$-C(O)-alquileno C_{1-3} o $R^{4.3.1}$-alquileno C^{2-4},

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de

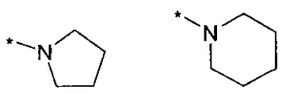


y

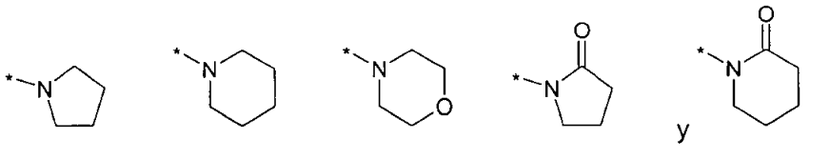
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-6})_2N$-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil $C_{1-6})_2N$-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de



y

$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-6})_2N$-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil $C_{1-6})_2N$-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil

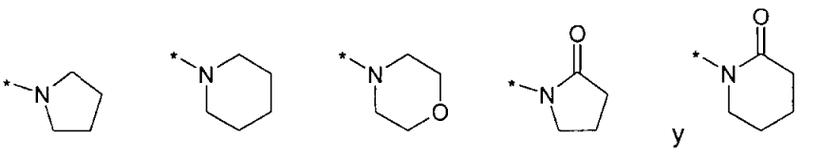
C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



y

$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de

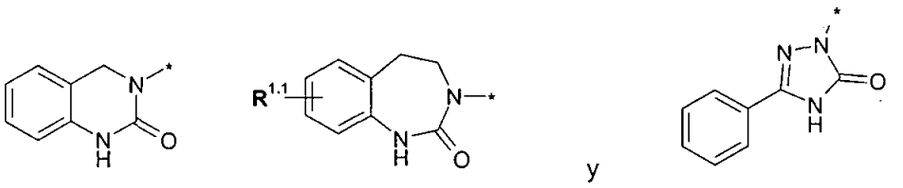


y

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 segunda forma de realización preferida de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

R^1 significa un grupo seleccionado de

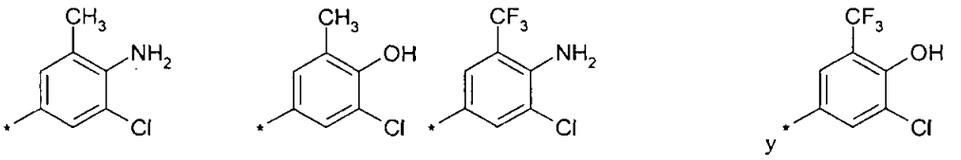


y

en los que

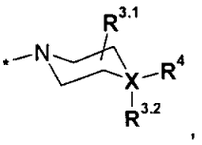
$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de



y

R^3 un grupo de la fórmula general **II**



en los que

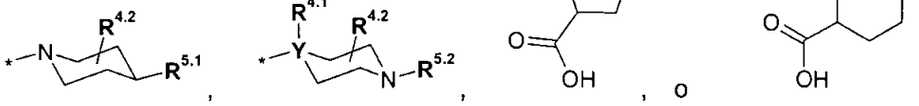
X N o C,

$R^{3.1}$ H, alquilo C_{1-3}- o HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ un par de electrones libres cuando **X** = N, o

$R^{3.2}$ H o alquilo C_{1-3}-, cuando **X** = C,

R^4 un grupo de las fórmulas generales **III**



en los que

Y C y

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-, o

Y N y

$R^{4.1}$ representa un par de electrones libres,

con la condición de que **X** e **Y** no sean al mismo tiempo N,

$R^{4.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o HO-C(O)-,

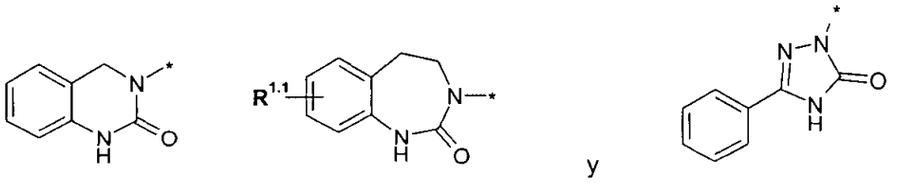
$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2}$ HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

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 tercera forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

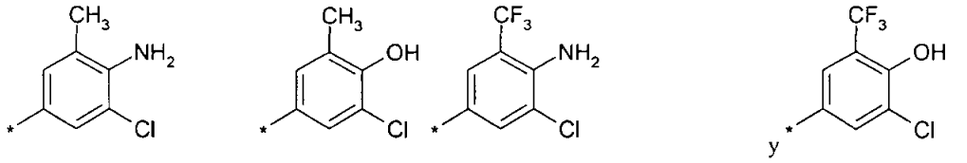
R^1 significa un grupo seleccionado de



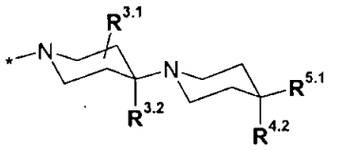
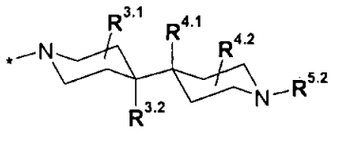
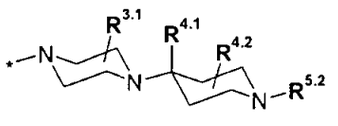
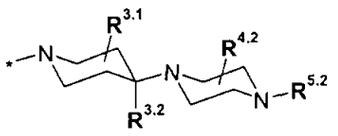
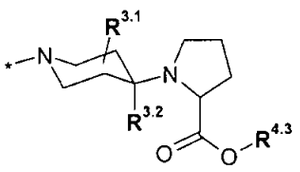
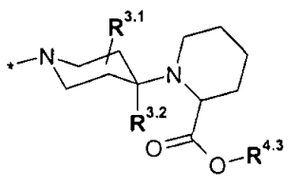
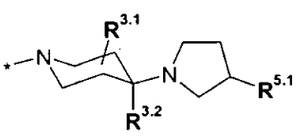
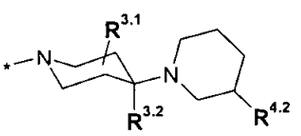
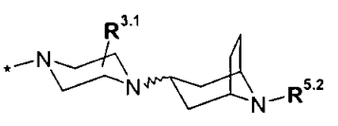
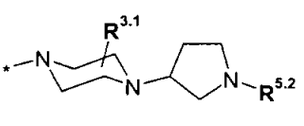
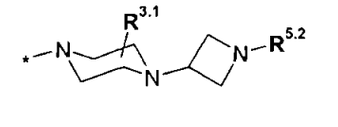
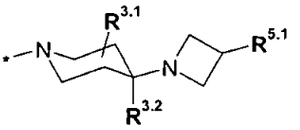
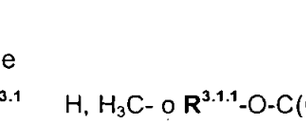
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de



R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

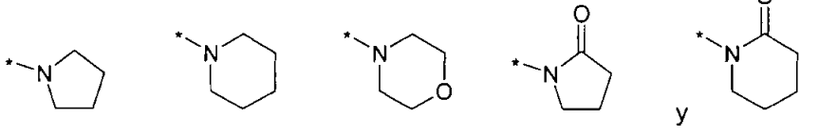














en los que

$R^{3.1}$ H, H_3C- o **$R^{3.1.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{3.1.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

$R^{3.1.1.1}$ un grupo seleccionado de

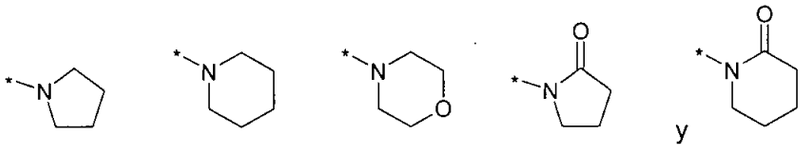


y

$R^{3.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o **$R^{3.2.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{3.2.1.1}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{3.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



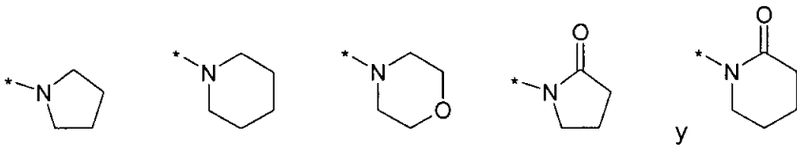
y

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o $R^{4.2.1}$-(O)C-,

$R^{4.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{4.2.1.1}$-alquileno C_{2-4}-,

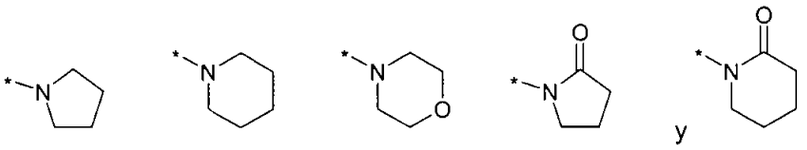
$R^{4.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



y

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{4.3.1}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de

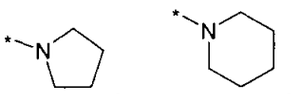


y

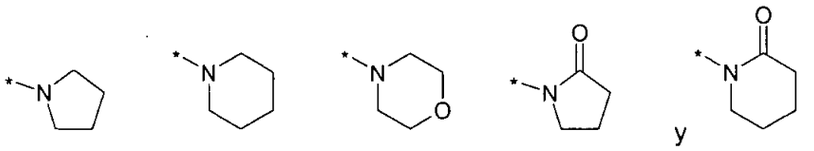
$R^{5.1}$ H, H_3C-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de

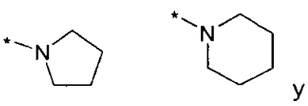


y

$R^{5.2}$ H, H_3C-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

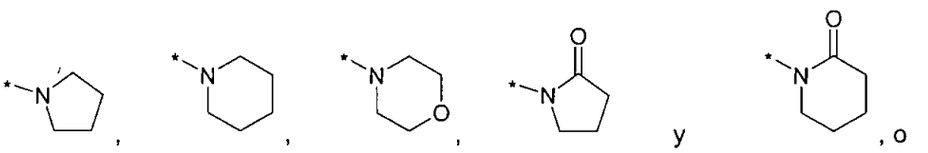
$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquilen C_{2-4}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



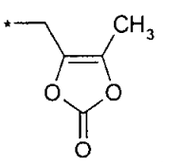
y

$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de



y , o

$R^{5.2.1}$ un grupo de la fórmula

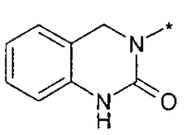
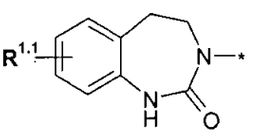
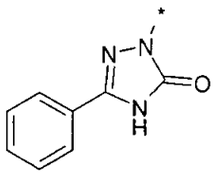


con la condición de que al menos uno de los radicales $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ o $R^{5.2}$ sea otro radical distinto de H o alquilo C_{1-3}-,

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.

Una tercera forma de realización preferida de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

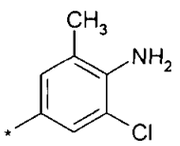
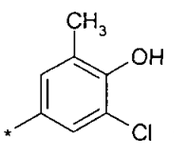
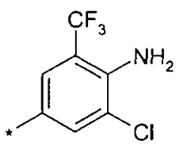
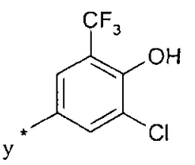
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


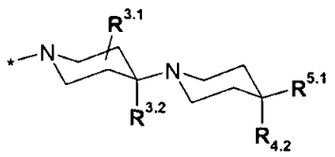
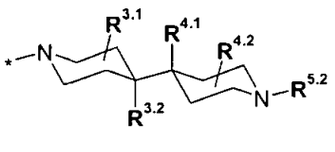
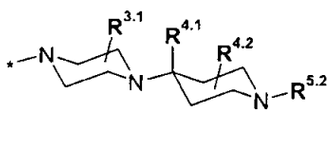
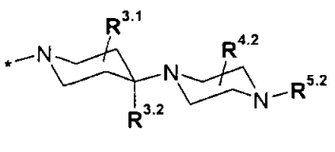
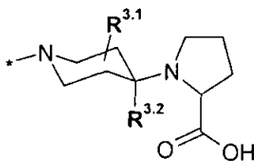
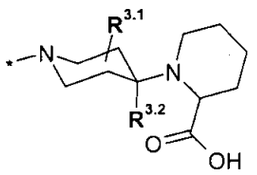
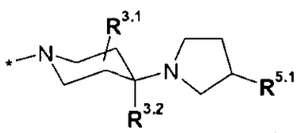
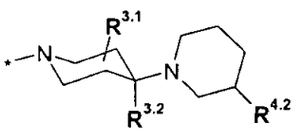
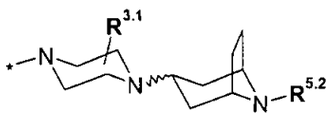
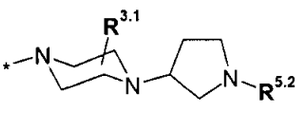
en los que

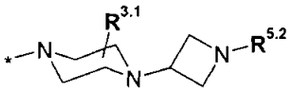
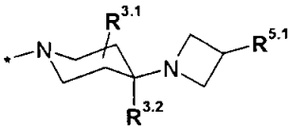
$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de




y


R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

en los que

$R^{3.1}$ H, H_3C- o HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o HO-C(O)-,

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o HO-C(O)-,

$R^{5.1}$ H, H_3C-, HO-C(O)-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)-, HO-C(O)-C(O)-O- HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

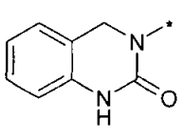
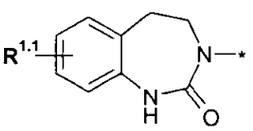
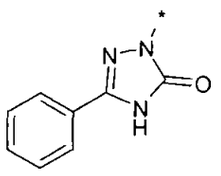
$R^{5.2}$ H, H_3C-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

con la condición de que al menos uno de los radicales **$R^{3.1}$**, **$R^{3.2}$**, **$R^{4.2}$**, **$R^{5.1}$** o **$R^{5.2}$** sea un radical distinto de H, H_3C- o 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.

Una cuarta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

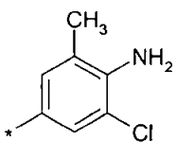
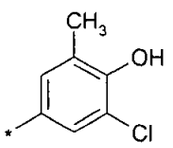
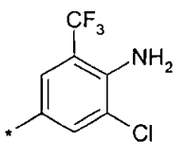
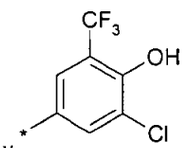
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


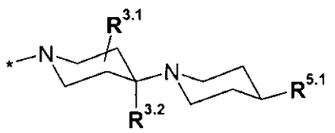
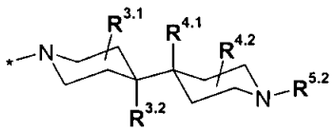
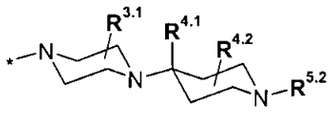
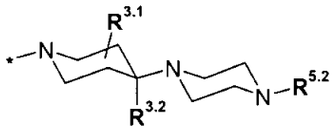
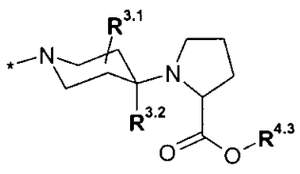
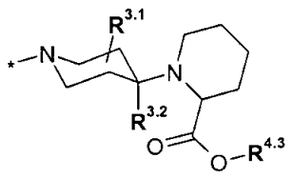
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de




y


R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

en los que

$R^{3.1}$ H,

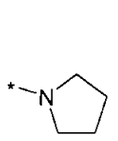
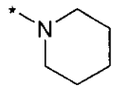
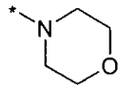
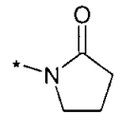
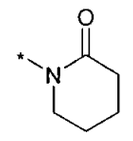
$R^{3.2}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.2}$ H,

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{4.3.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de

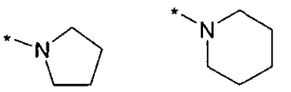

,

,

,

y

,

$R^{5.1}$ **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-C(O)- o **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

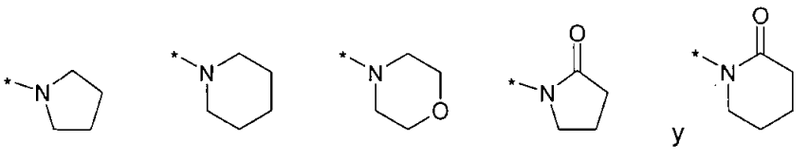
$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil

$C_{1-6})_2N$-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.1.1.1}}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $\mathbf{R^{5.1.1.2}}$-alquileno C_{2-4}-,

$\mathbf{R^{5.1.1.1}}$ un grupo seleccionado de



$\mathbf{R^{5.1.1.2}}$ un grupo seleccionado de

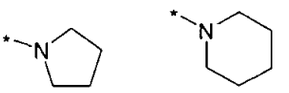


y

$\mathbf{R^{5.2}}$ $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C(O)- o $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

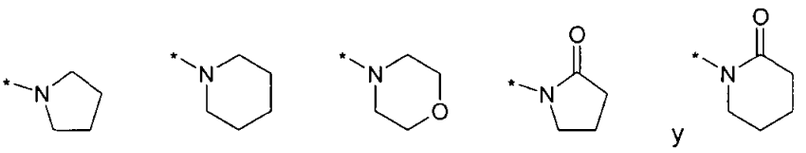
$\mathbf{R^{5.2.1}}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}- (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-6})_2N$-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil $C_{1-6})_2N$-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.2.1.1}}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $\mathbf{R^{5.2.1.2}}$-alquileno C_{2-4}-,

$\mathbf{R^{5.2.1.1}}$ un grupo seleccionado de



y

$\mathbf{R^{5.2.1.2}}$ un grupo seleccionado de

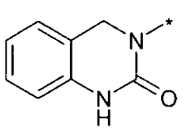
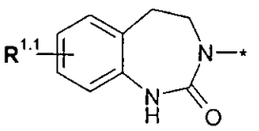
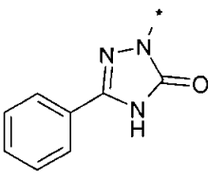


y

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 cuarta forma de realización preferida de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general I anterior, en los cuales

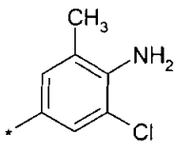
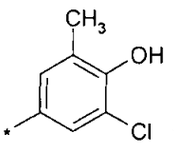
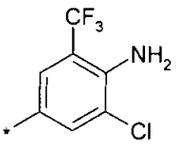
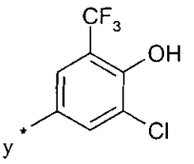
$\mathbf{R^1}$ significa un grupo seleccionado de



y


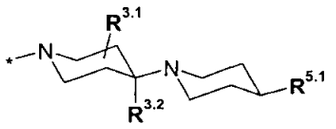
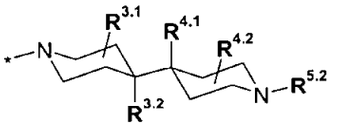
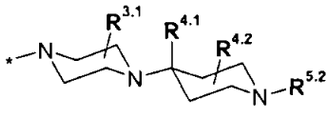
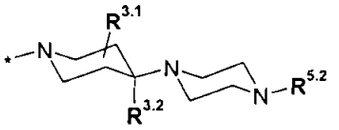
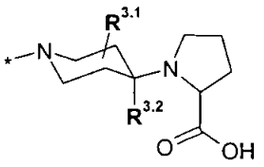
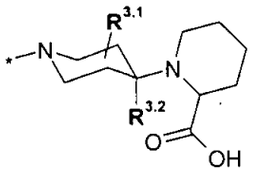
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de




y


R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

en los que

$R^{3.1}$ H,

$R^{3.2}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.2}$ H,

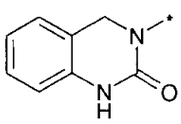
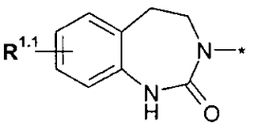
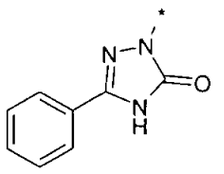
$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2}$ HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

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 quinta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

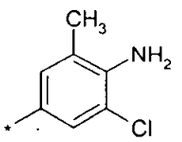
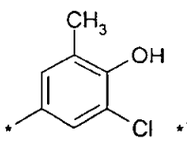
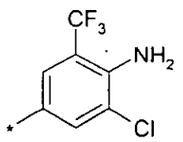
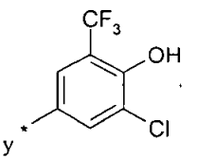
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


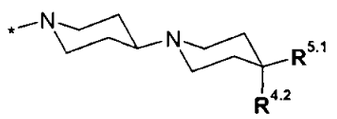
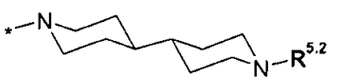
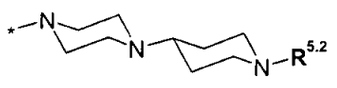
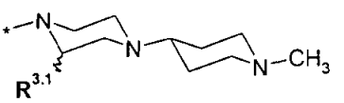
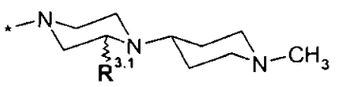
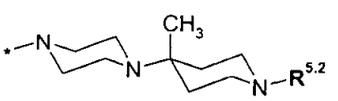
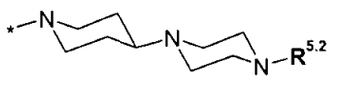
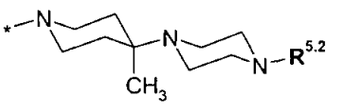
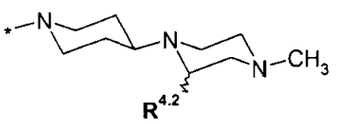
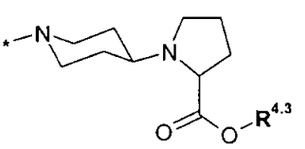
en los que

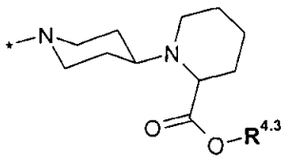
$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

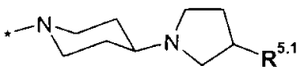
R^2 significa un grupo seleccionado de

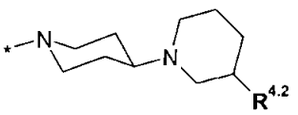




y

R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

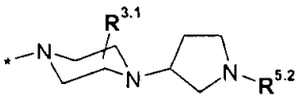











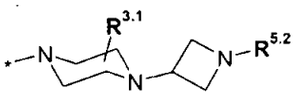


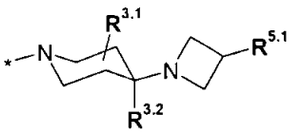










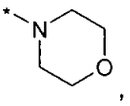


en los que

$R^{3.1}$ H o **$R^{3.1.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{3.1.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

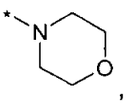
$R^{3.1.1.1}$ un grupo



$R^{3.2}$ H, H_3C- o **$R^{3.2.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{3.2.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

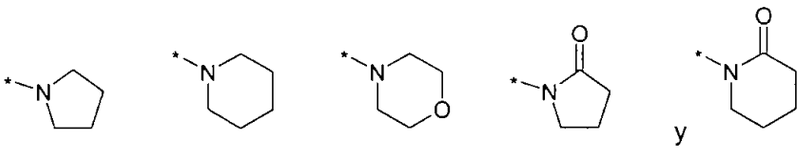
$R^{3.2.1.1}$ un grupo



$R^{4.2}$ H o H_3C-,

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{4.3.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de

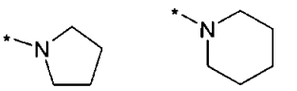


y

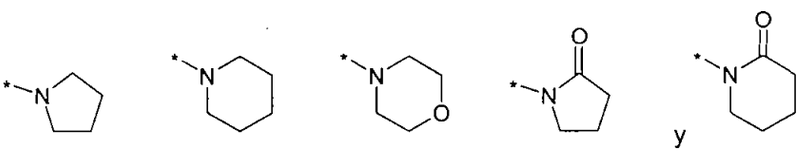
$R^{5.1}$ H, H_3C-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})-, $R^{5.1.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O))-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O- $R^{5.1.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O)-alquileno C_{2-4}-, H_2N)-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$)-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de



y

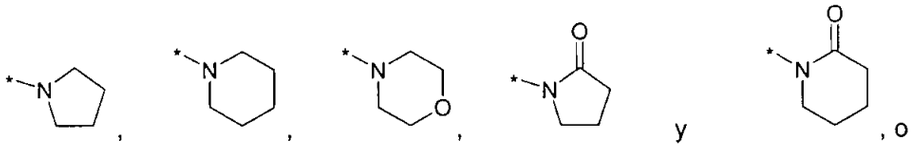
$R^{5.2}$ H, H_3C-, $R^{5.2.1}$-O-C(O))-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquilen C_{2-4}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

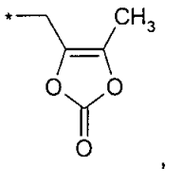
$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de



$\mathbf{R^{5.2.1}}$ un grupo de la fórmula

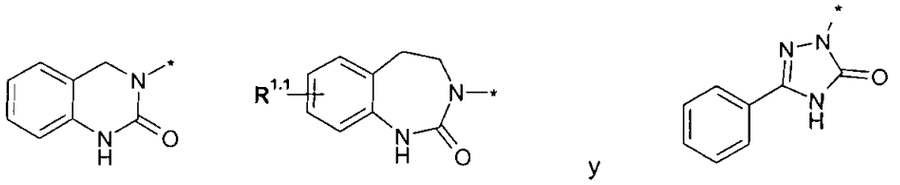


con la condición de que al menos uno de los radicales $\mathbf{R^{3.1}}$, $\mathbf{R^{3.2}}$, $\mathbf{R^{4.2}}$, $\mathbf{R^{5.1}}$ o $\mathbf{R^{5.2}}$ sea un radical distinto de H, H_3C- o alquilo C_{1-3}-,

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.

Una quinta forma de realización preferida de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

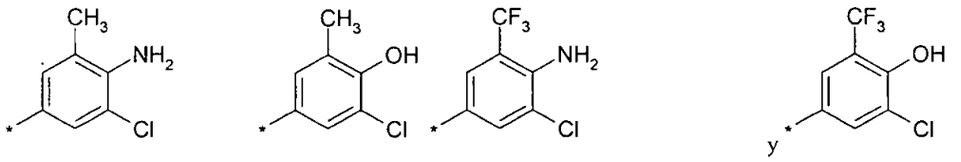
$\mathbf{R^1}$ significa un grupo seleccionado de



en los que

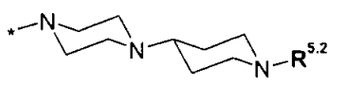
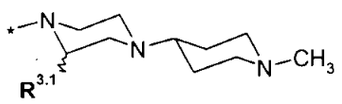
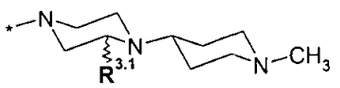
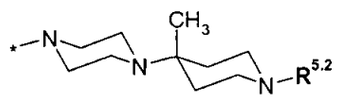
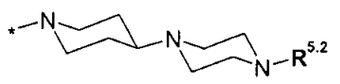
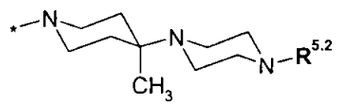
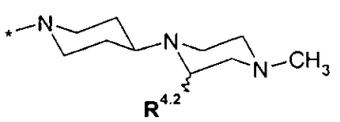
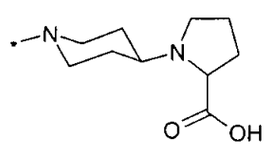
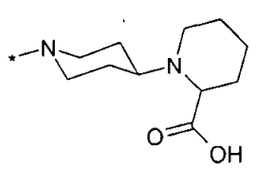
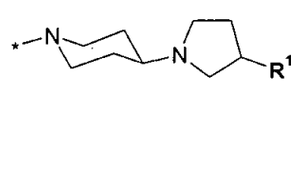
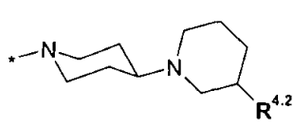
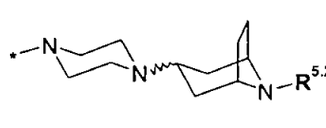
$\mathbf{R^{1.1}}$ representa H o H_3C-O-,

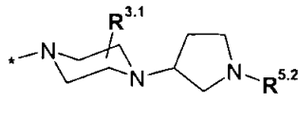
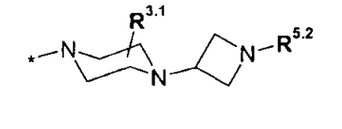
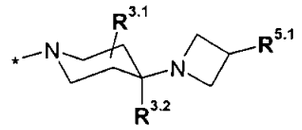
$\mathbf{R^2}$ significa un grupo seleccionado de

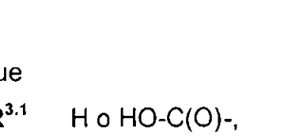


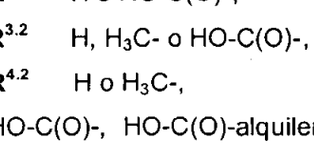
$\mathbf{R^3}$-$\mathbf{R^4}$ juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**







en los que

$R^{3.1}$ H o HO-C(O)-,

$R^{3.2}$ H, H_3C- o HO-C(O)-,

$R^{4.2}$ H o H_3C-,

$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)-, HO-C(O)-C(O)-O-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

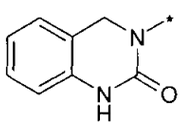
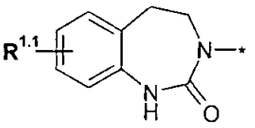
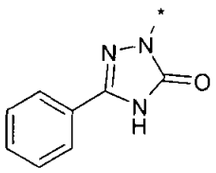
$R^{5.2}$ HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

con la condición de que al menos uno de los radicales **$R^{3.1}$**, **$R^{3.2}$**, **$R^{4.2}$**, **$R^{5.1}$** o **$R^{5.2}$** sea un radical distinto de H, H_3C- o 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.

Una sexta forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

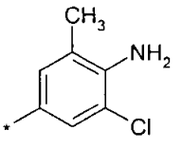
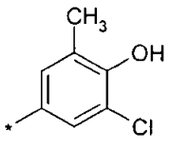
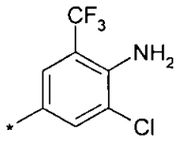
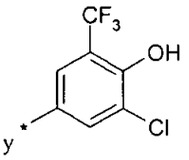
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


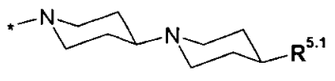
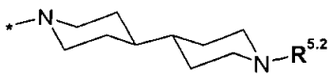
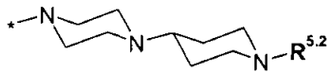
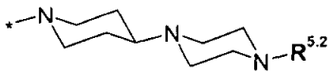
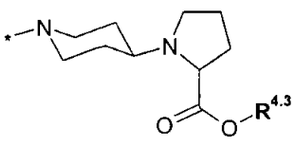
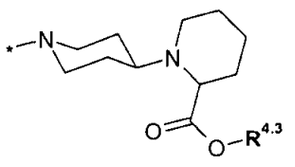
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de

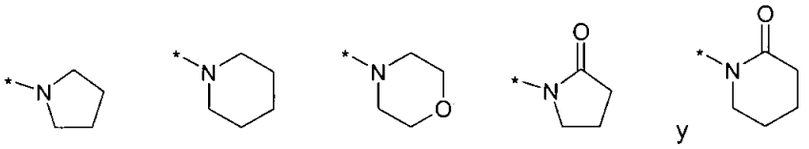
R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

en los que

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{4.3.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de

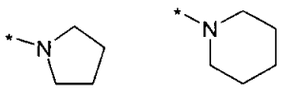


y

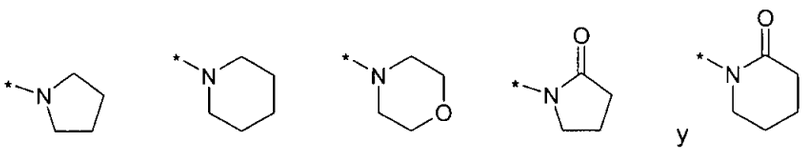
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$)-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de

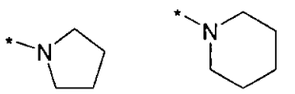


y

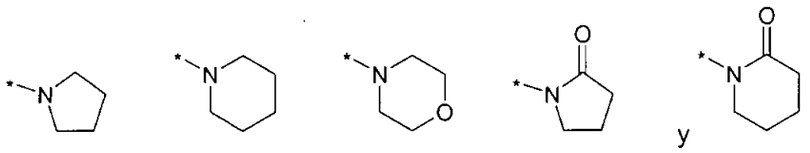
$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



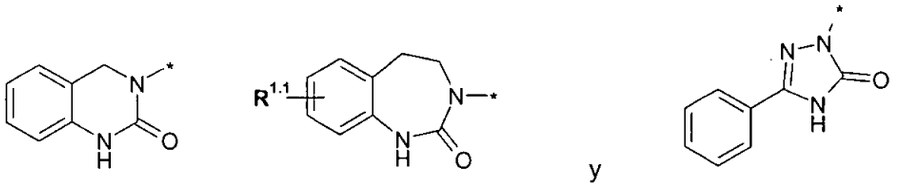
$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de



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 sexta forma de realización preferida de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general I anterior, en los cuales

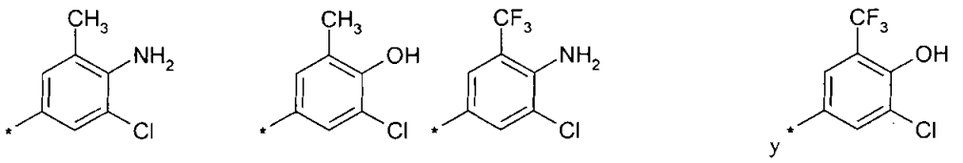
R^1 significa un grupo seleccionado de



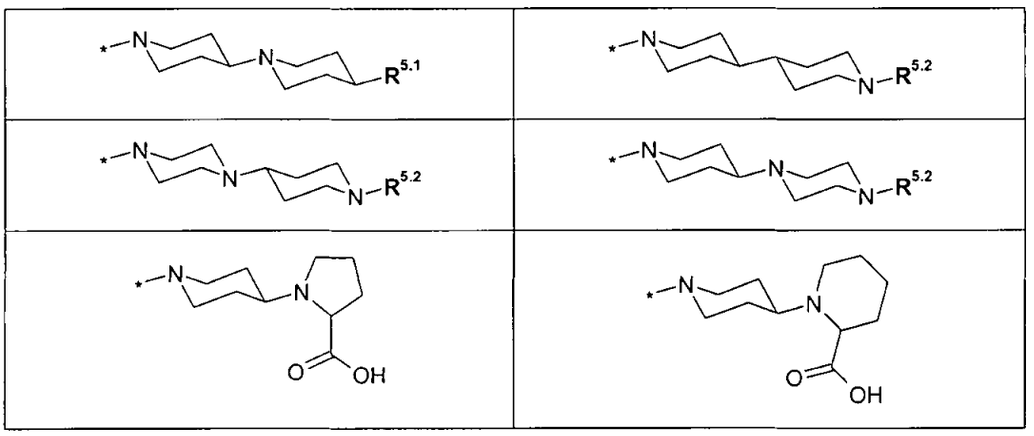
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de



R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**



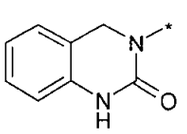
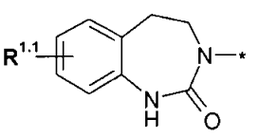
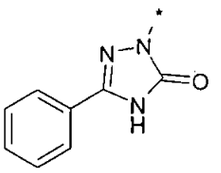
$R^{5.1}$ HO-C(O)-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2}$ HO-C(O)-alquileno C_{1-3}-, HO-C(O)-C(O)- o HO-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

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 séptima forma de realización de la presente invención consiste en los compuestos de la fórmula general **I** anterior, en los cuales

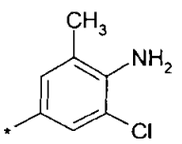
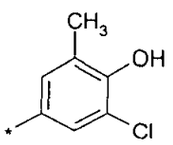
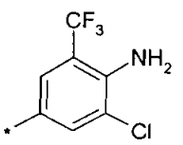
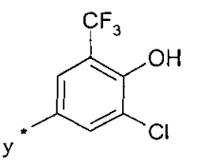
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


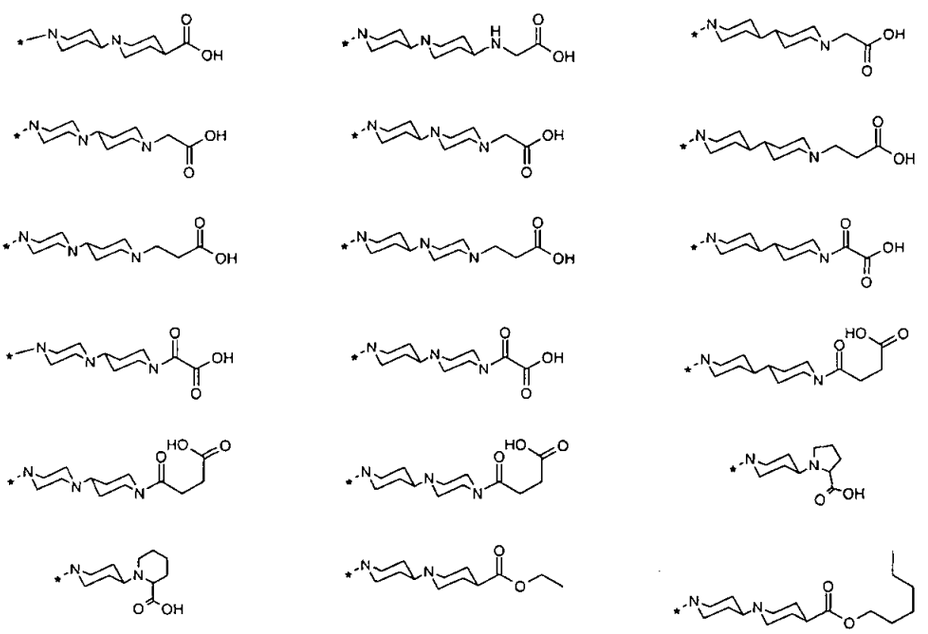
en los que

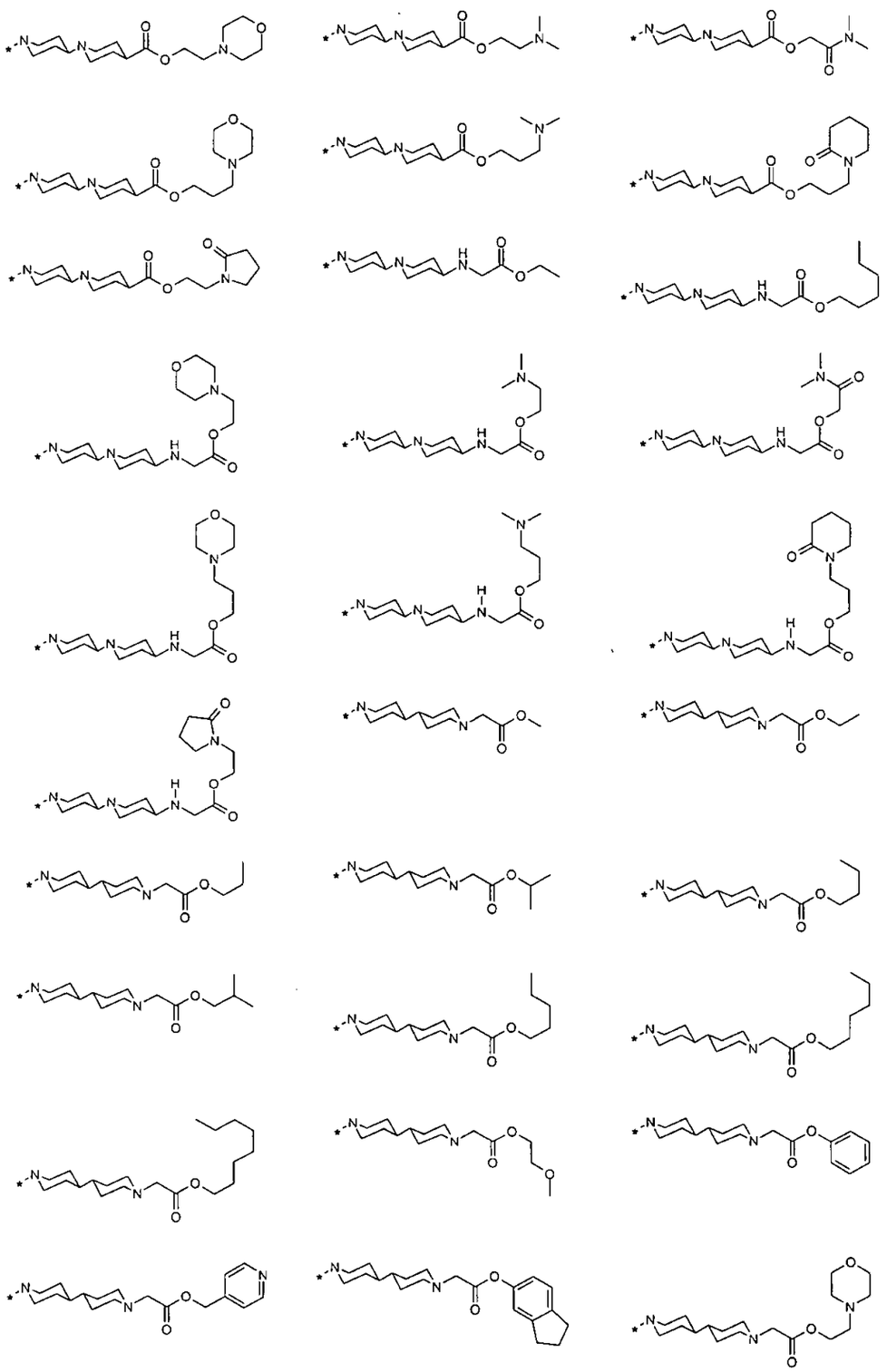
$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

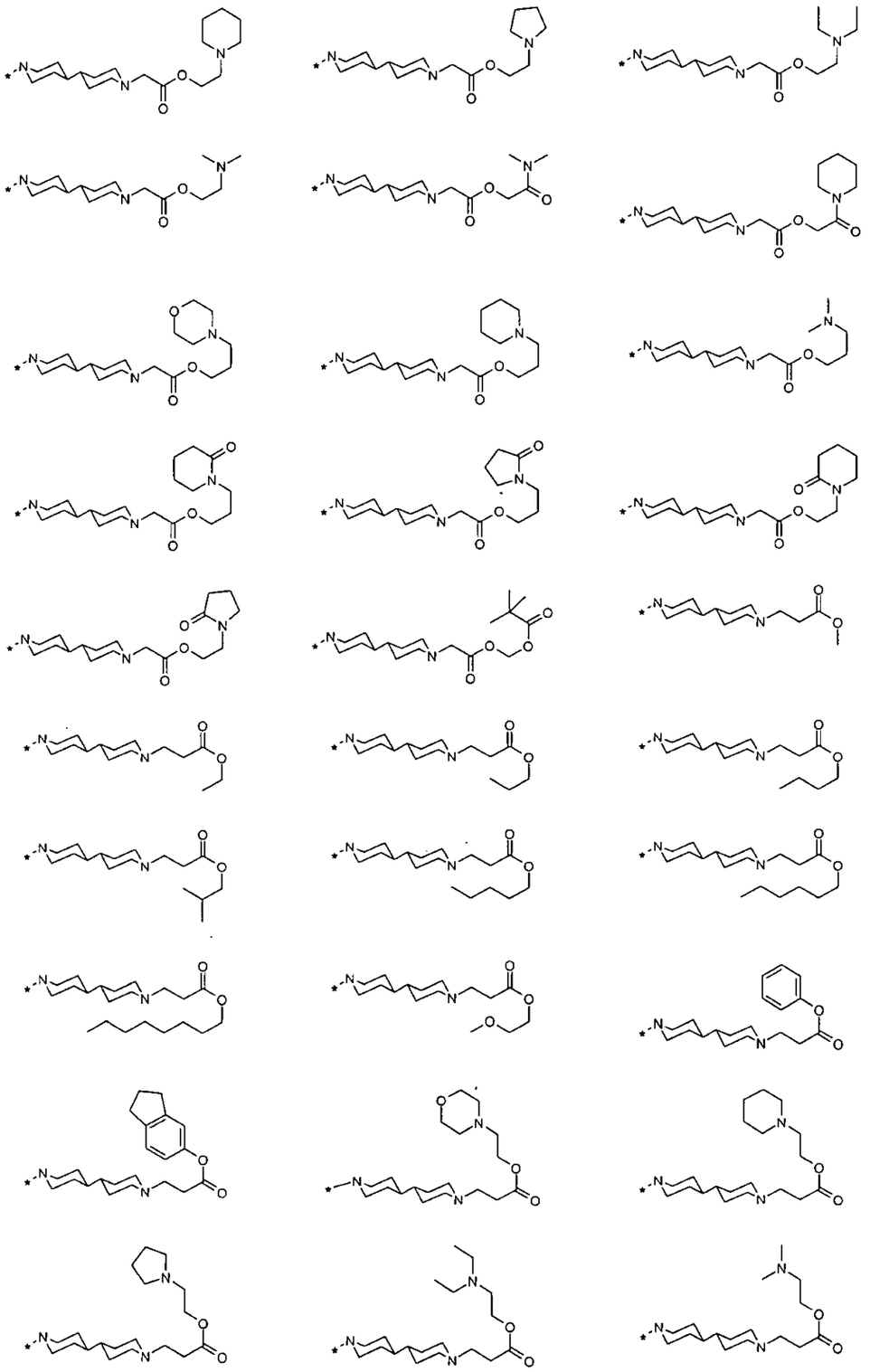
R^2 significa un grupo seleccionado de

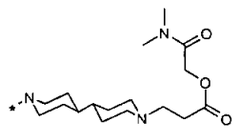
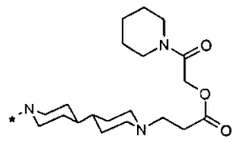
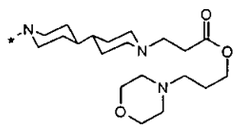
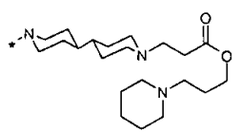
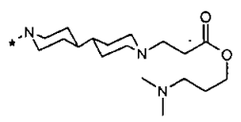
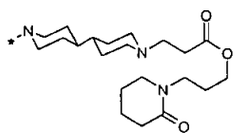
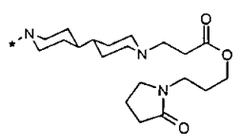
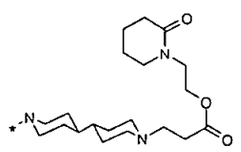
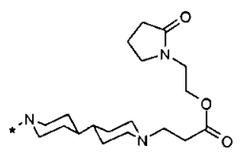
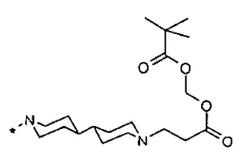
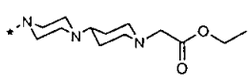
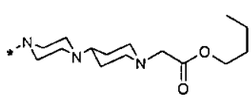
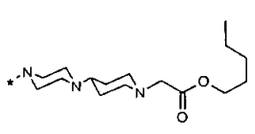
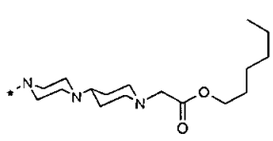
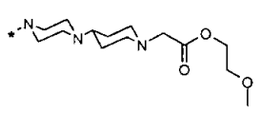





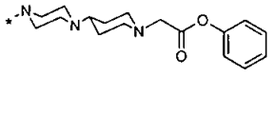
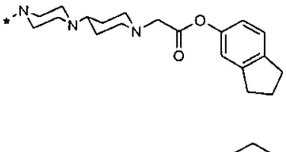
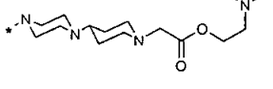
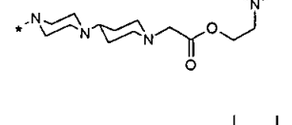
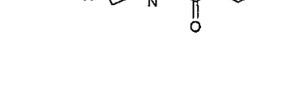
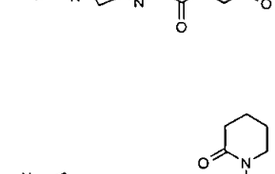
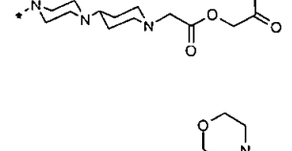
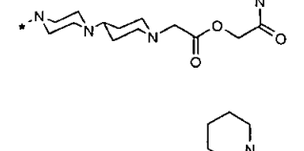
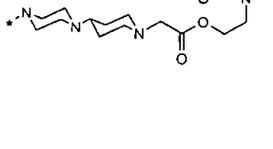
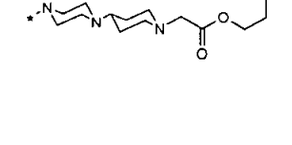
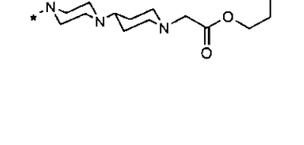
R^3-R^4 son juntos un grupo de las fórmulas **IV**

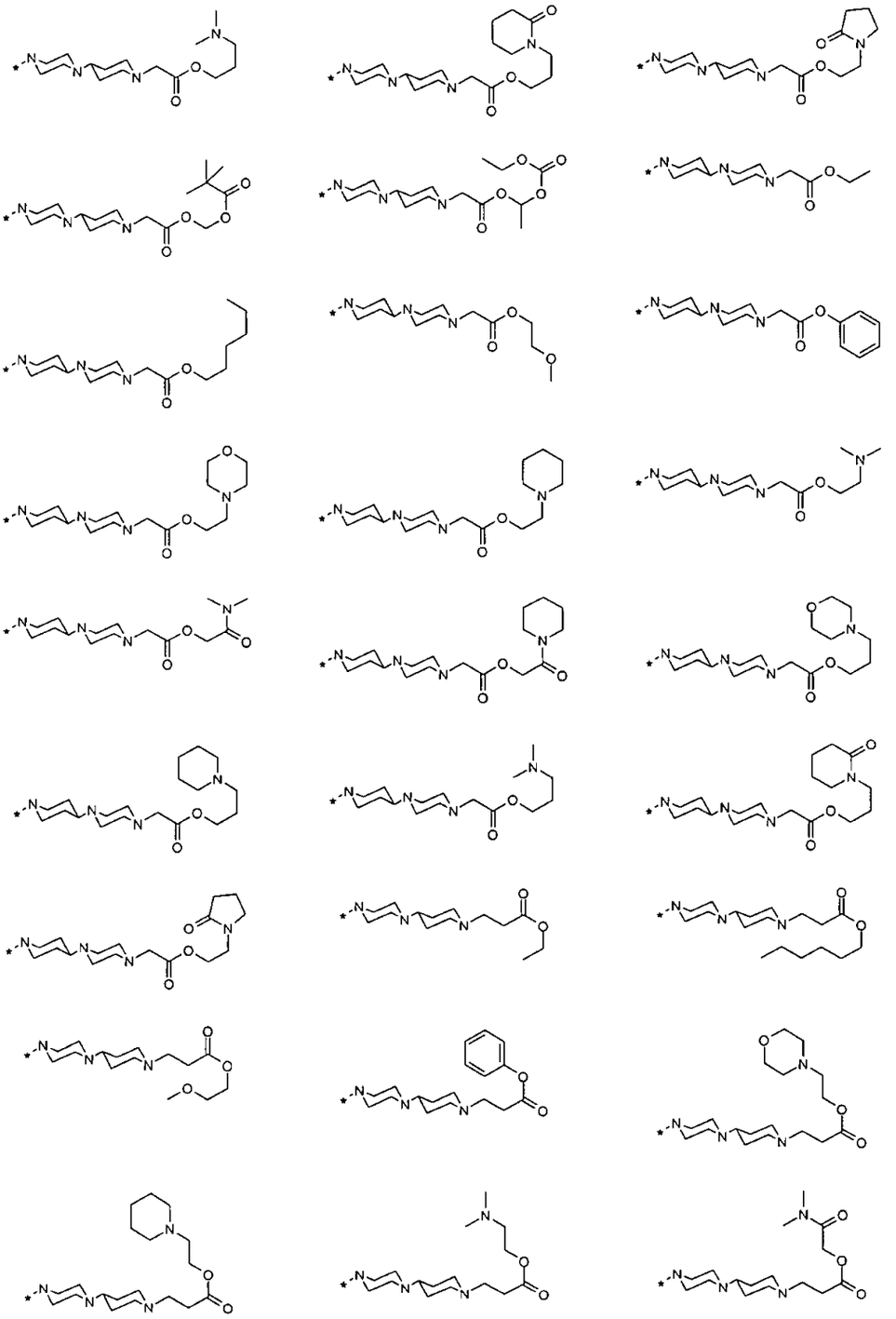


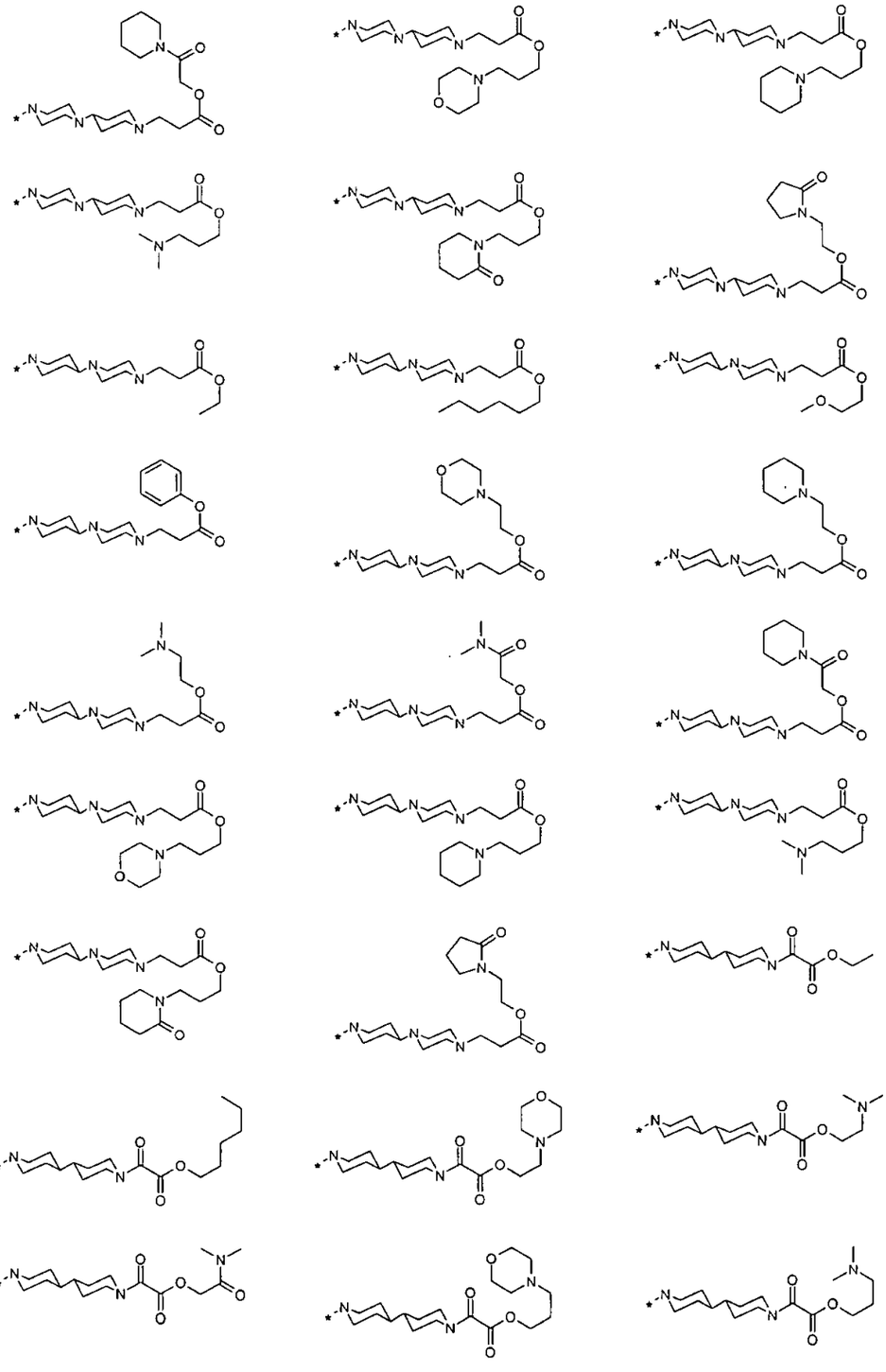


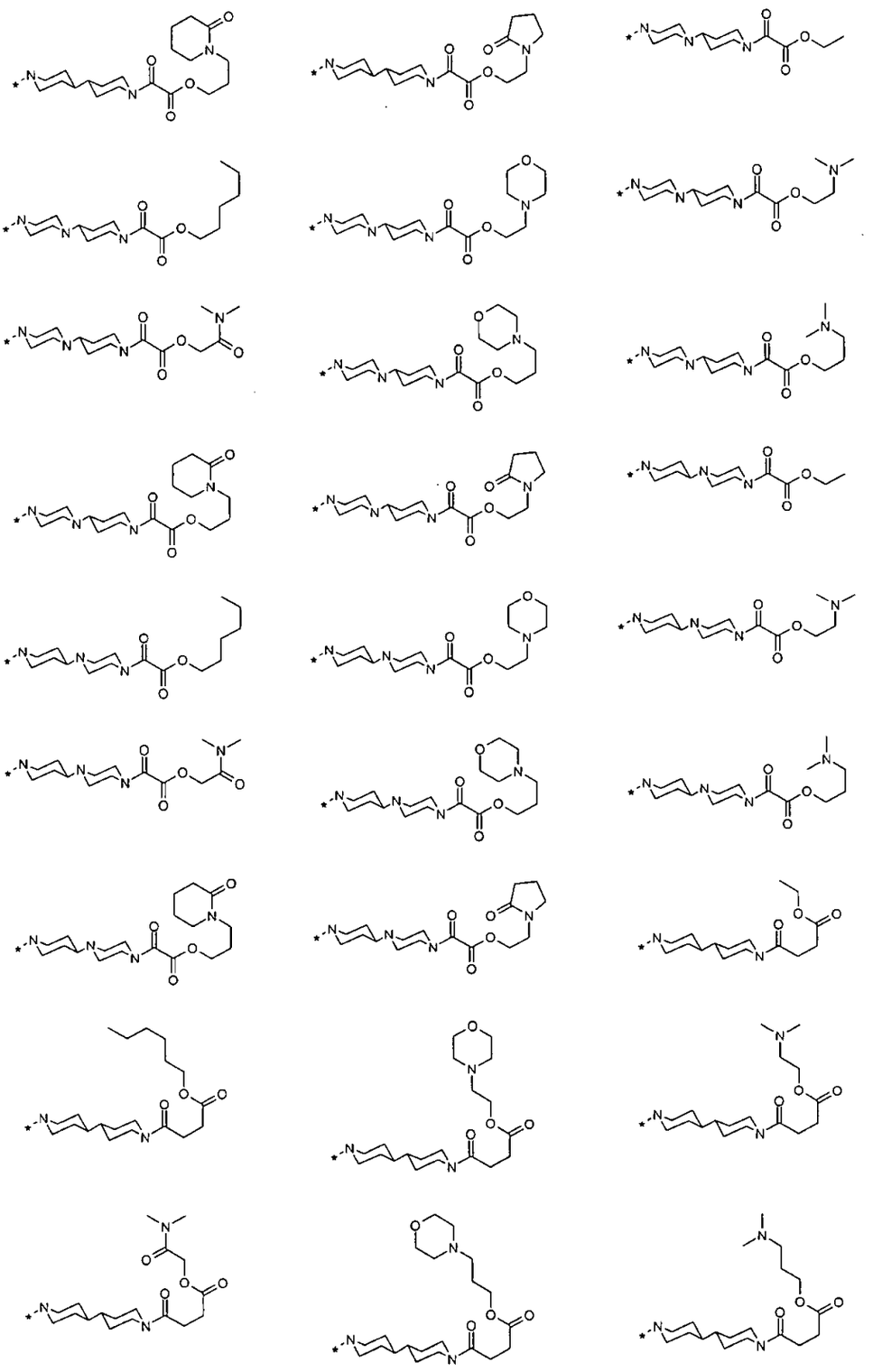


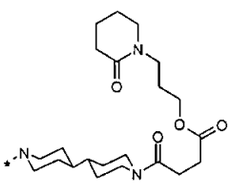
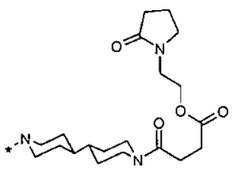
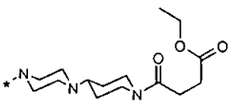
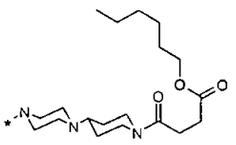
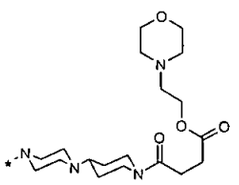
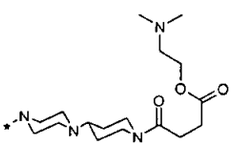
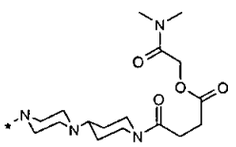
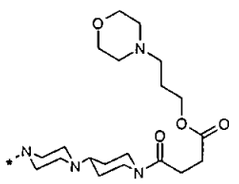
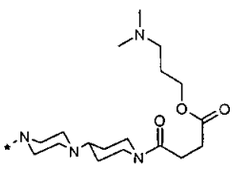
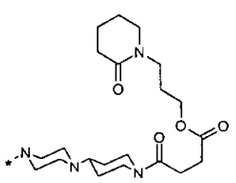
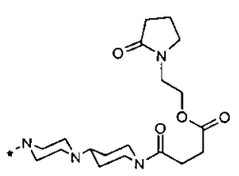
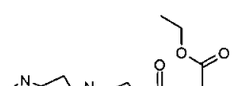
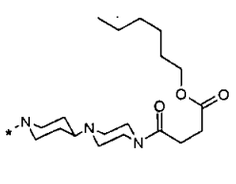
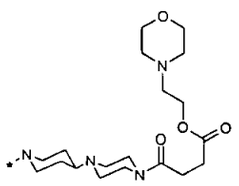
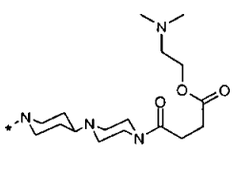
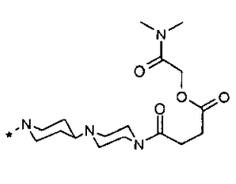
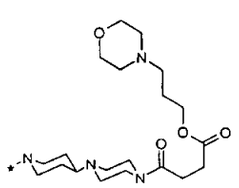
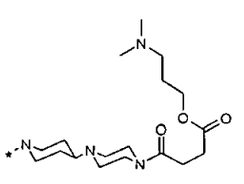
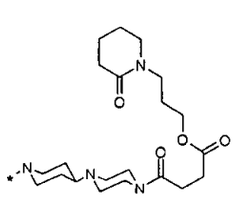
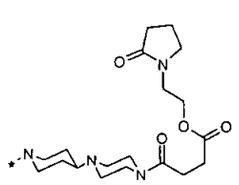
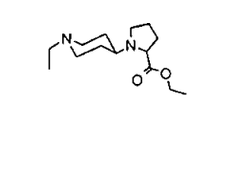
















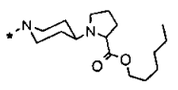
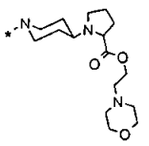
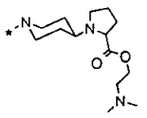
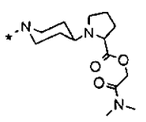
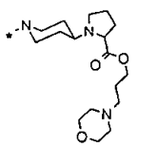
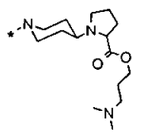
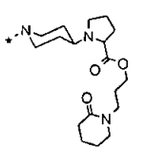
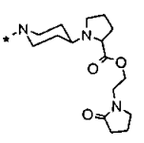
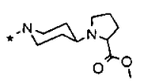
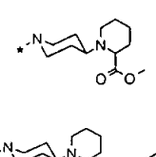
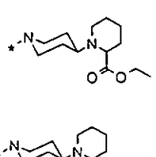
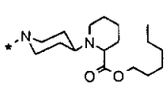
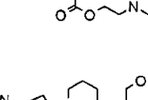
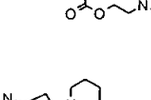
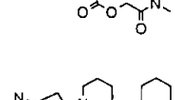
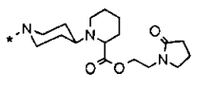












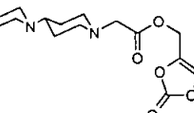
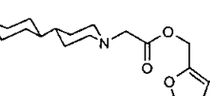
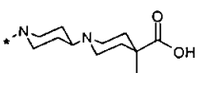
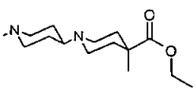
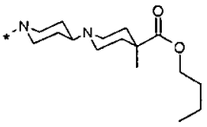
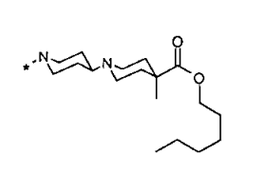
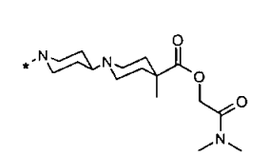
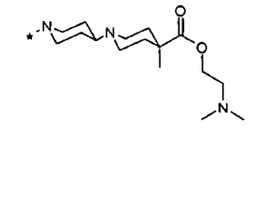
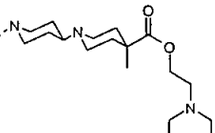
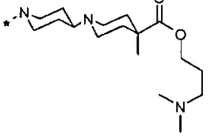


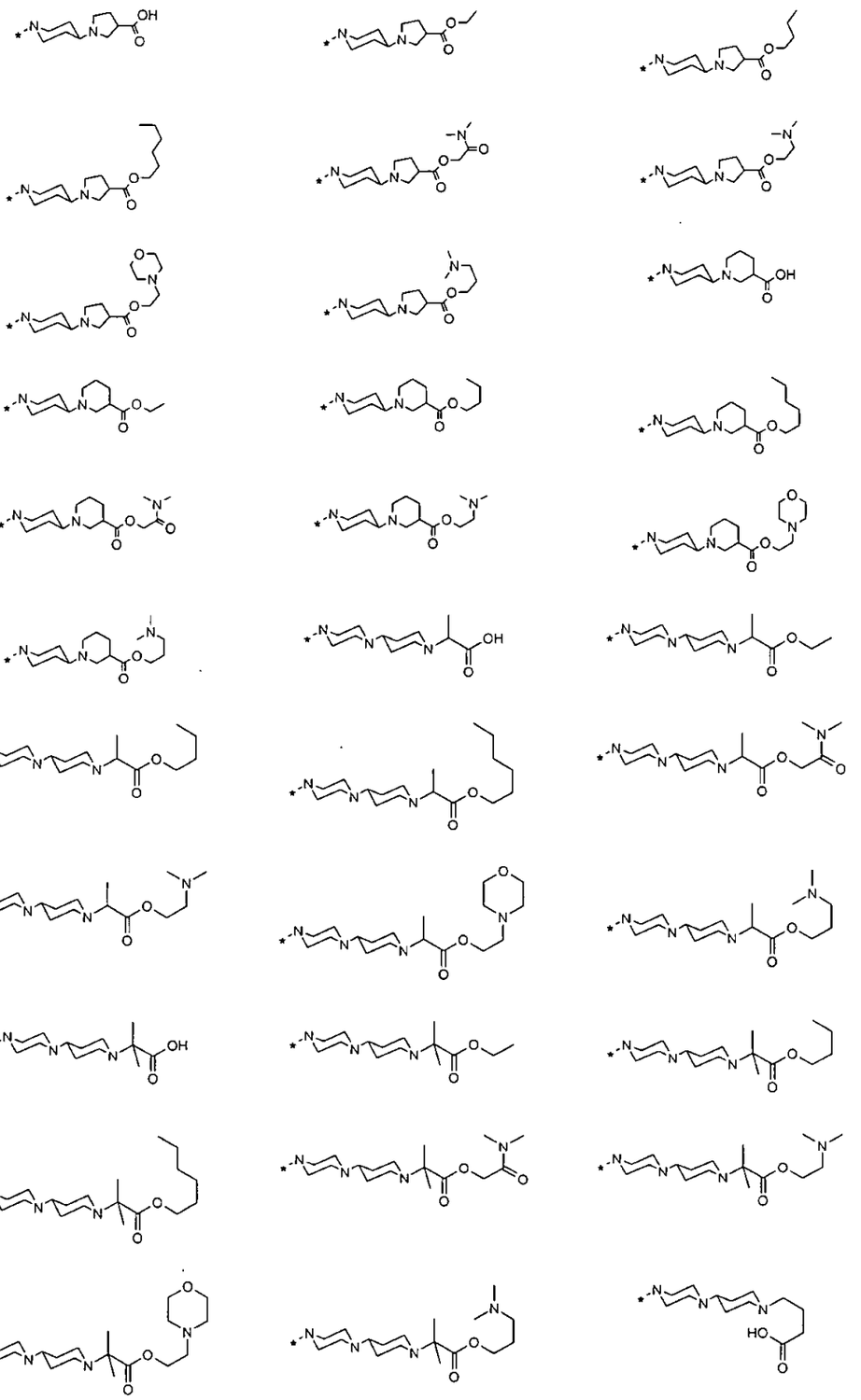


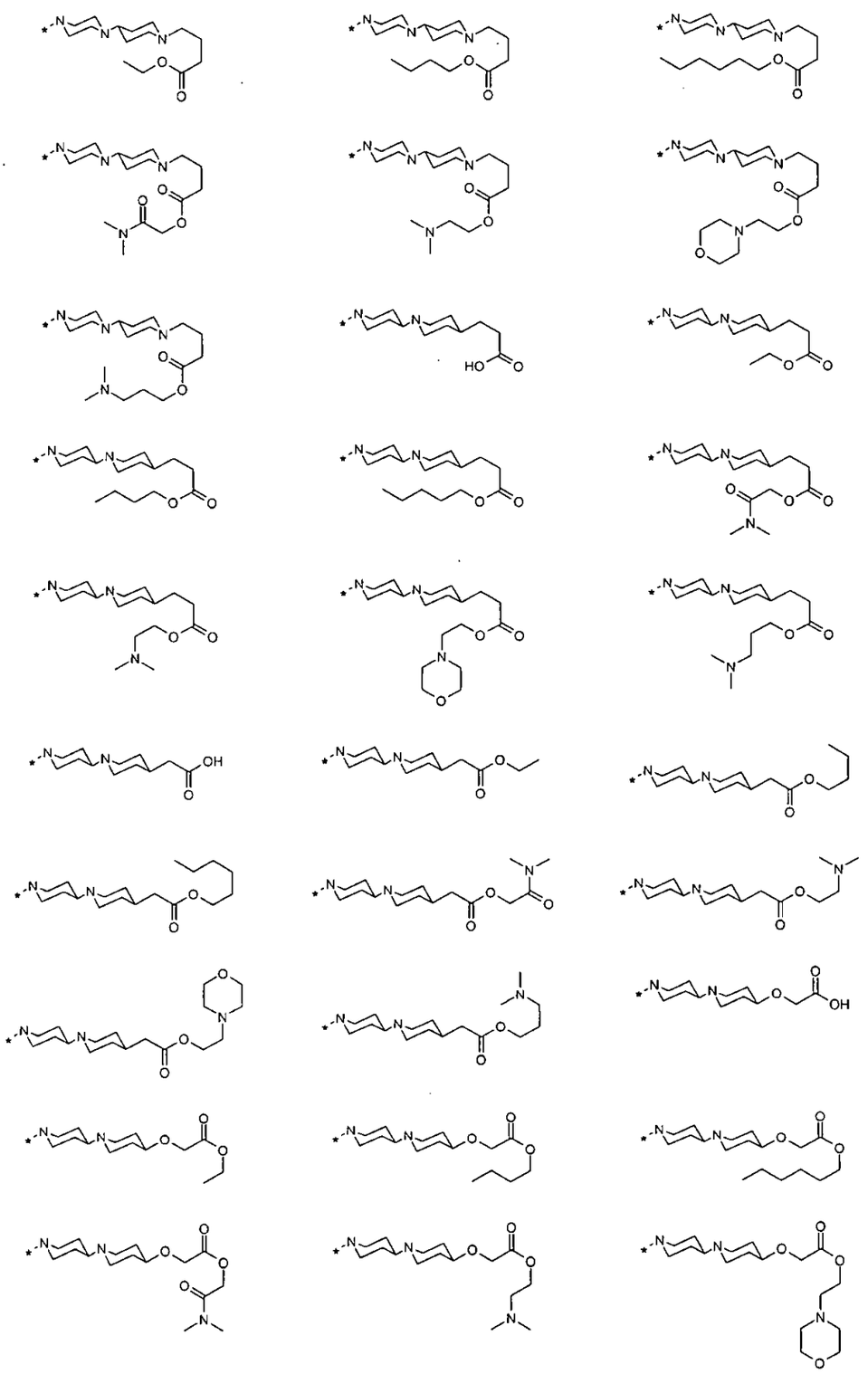


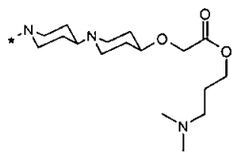
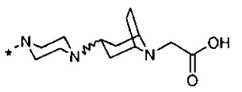
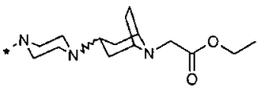
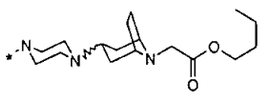
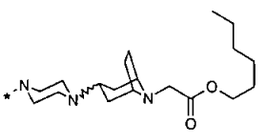
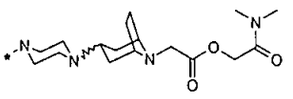
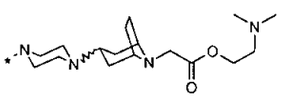
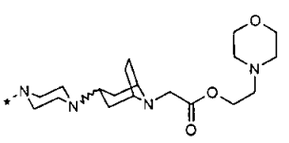
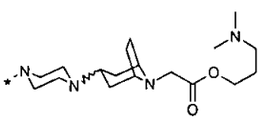
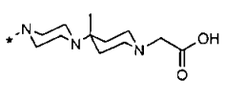
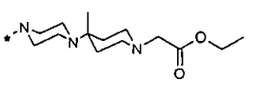
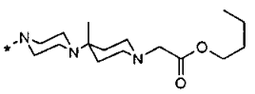
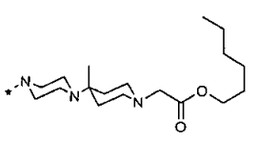
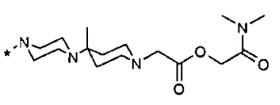
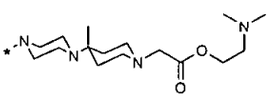
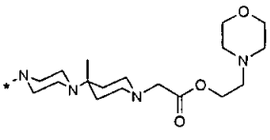
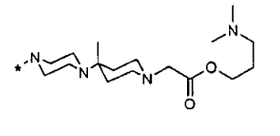
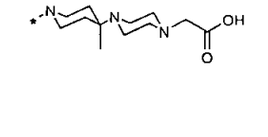
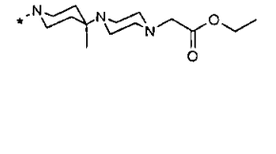
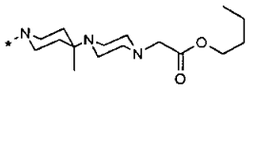
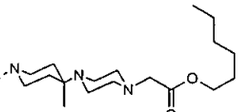
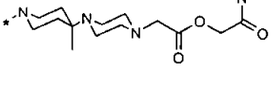
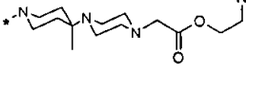
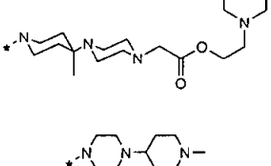
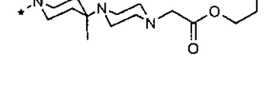
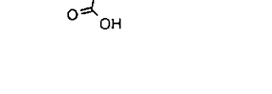
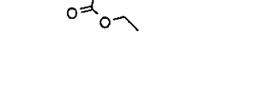






















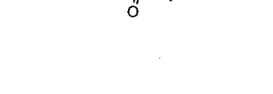

















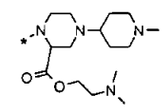
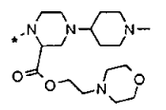
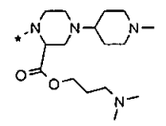
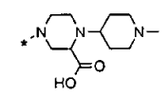
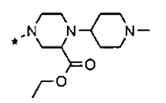
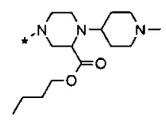
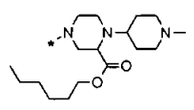
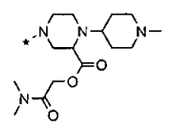
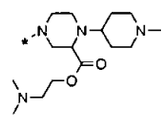
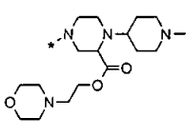
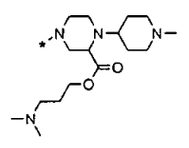
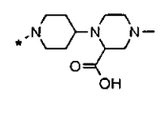
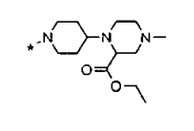
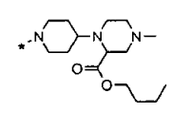
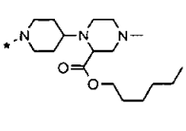
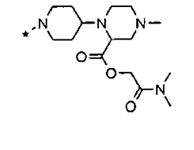
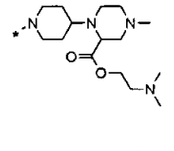
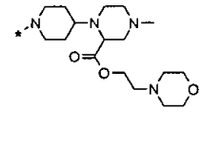
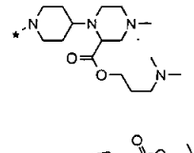
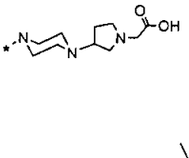
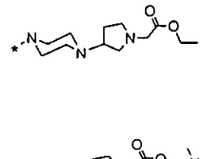
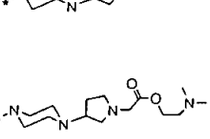
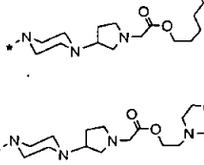
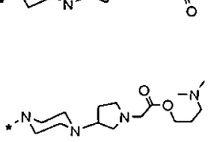
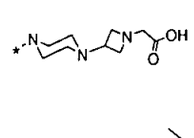
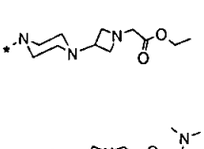
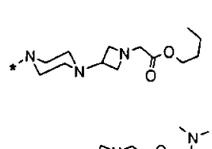
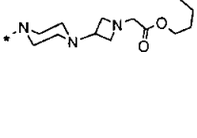
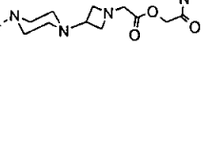
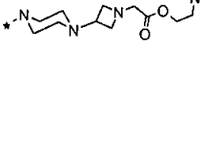











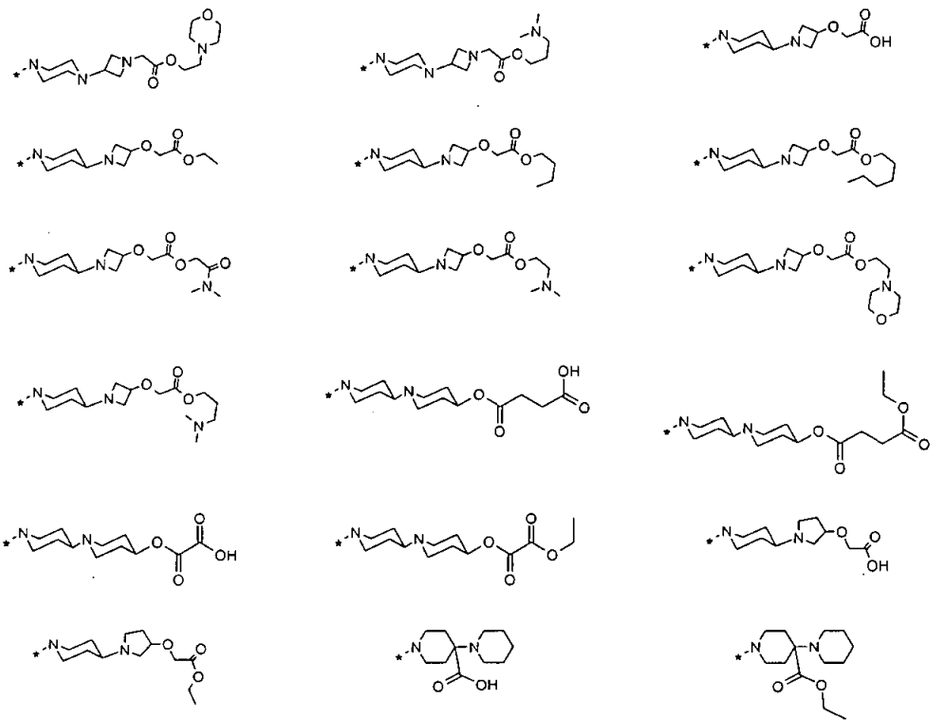




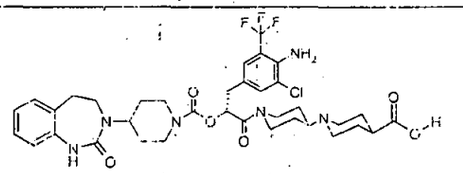
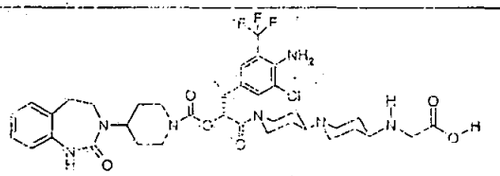
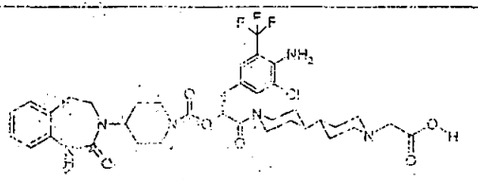
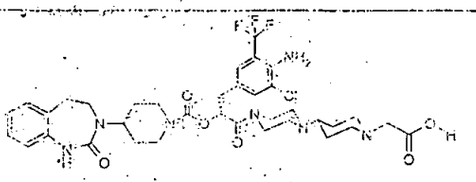
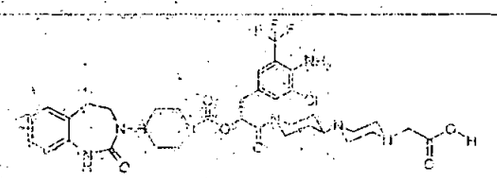
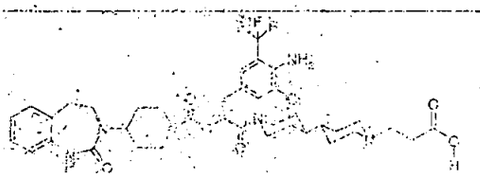
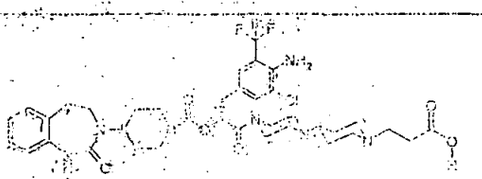
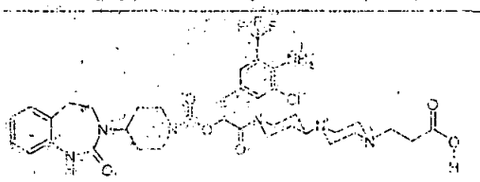


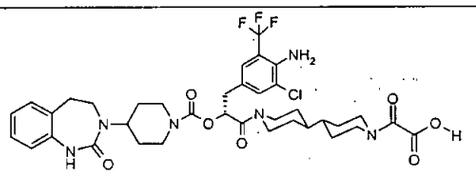
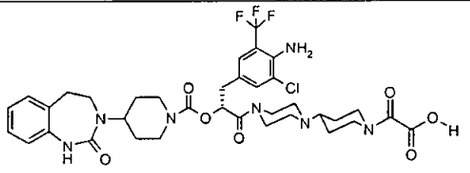
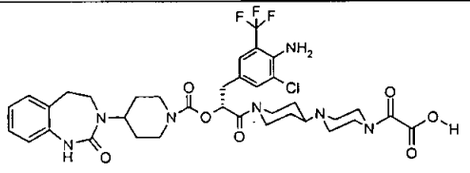
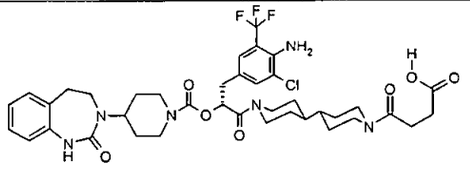
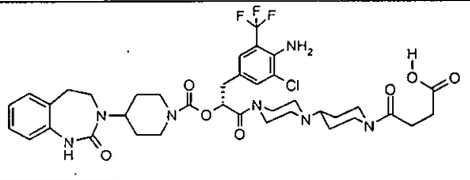
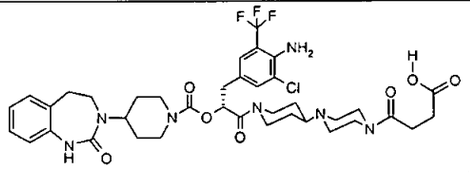
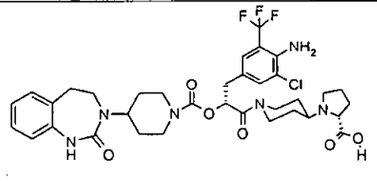
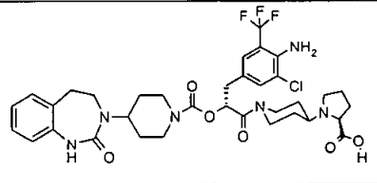































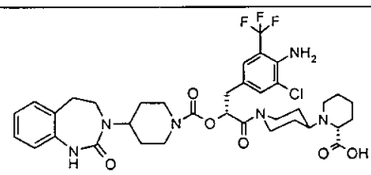
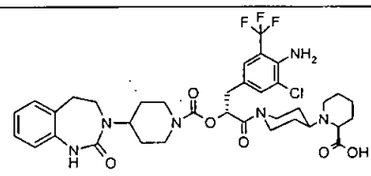
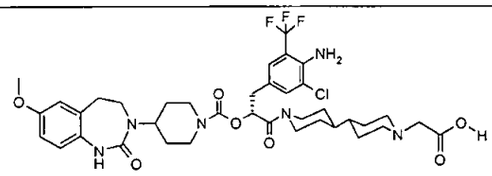
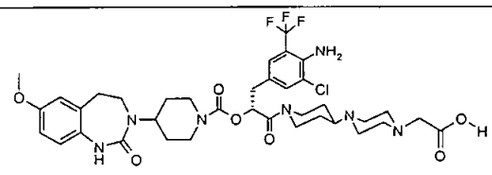
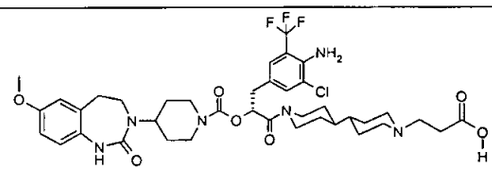
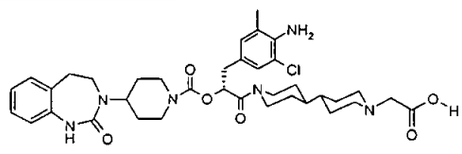
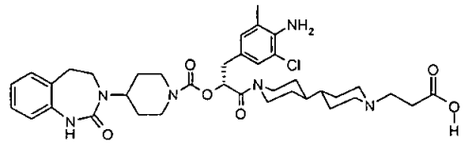
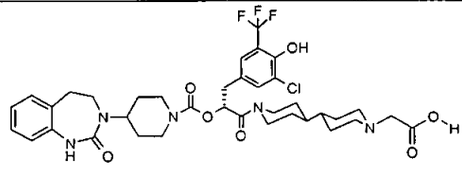


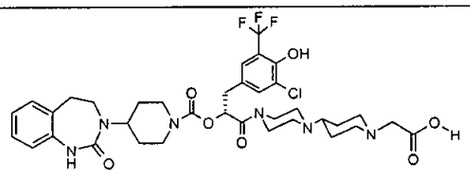
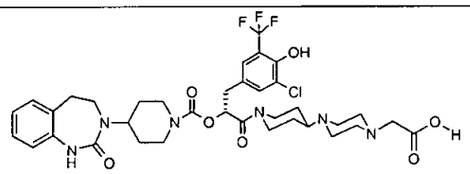
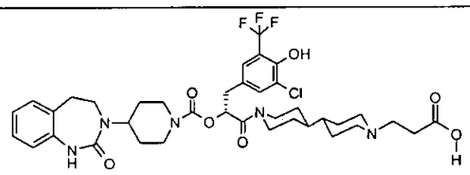
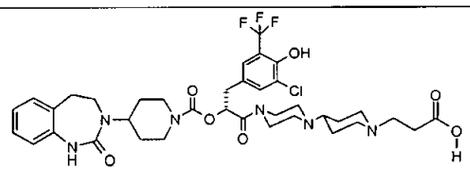
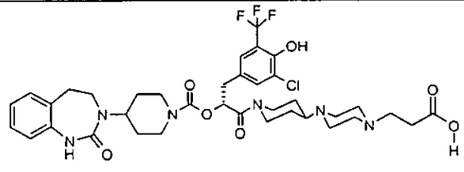
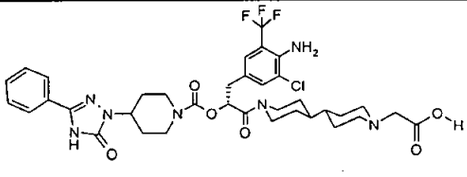
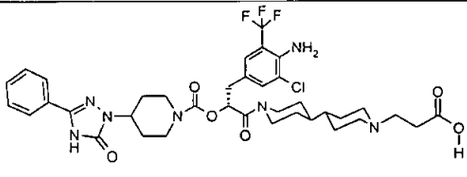
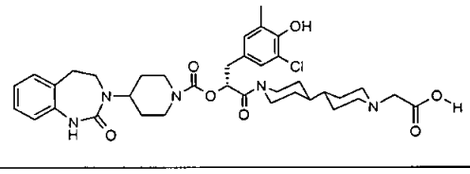
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

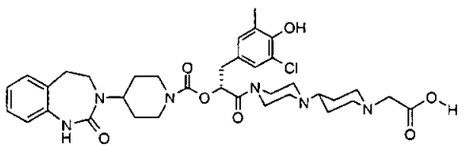
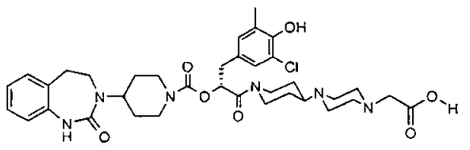
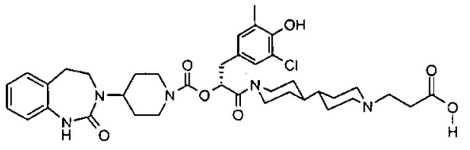
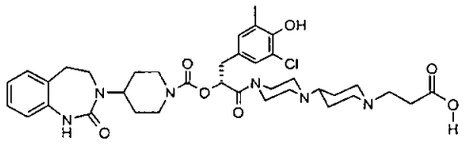
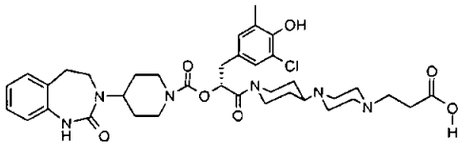
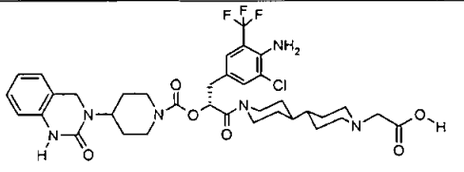
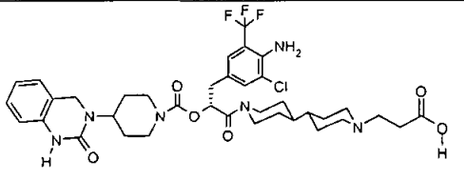
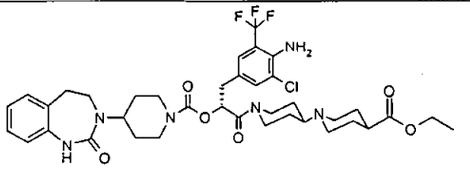
Como compuestos de la fórmula general **I** anterior muy particularmente preferidos se deben mencionar por ejemplo, además, los siguientes compuestos:

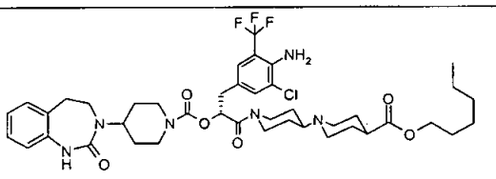
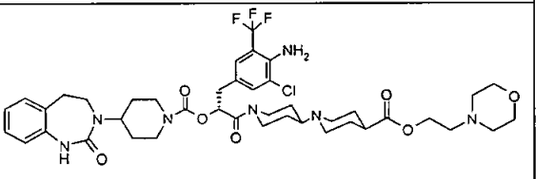
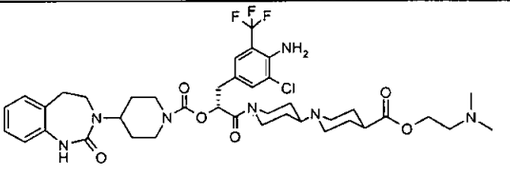
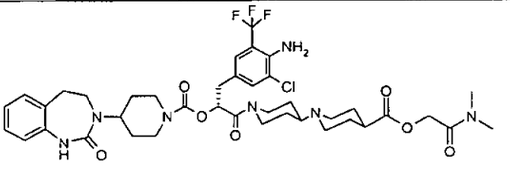
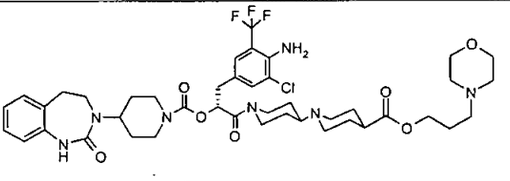
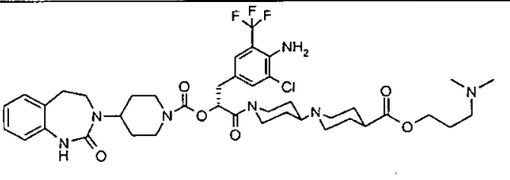
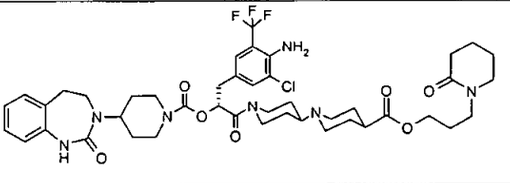
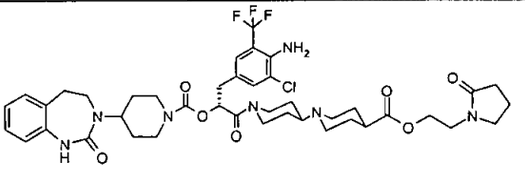
N.º	Estructura
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

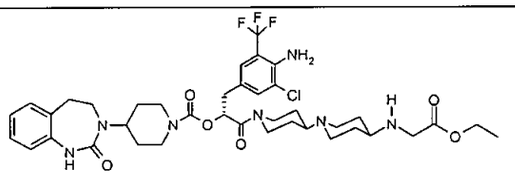
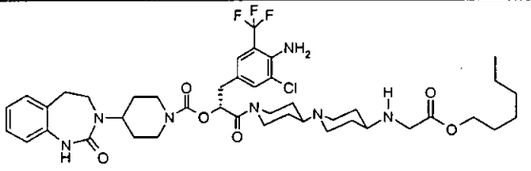
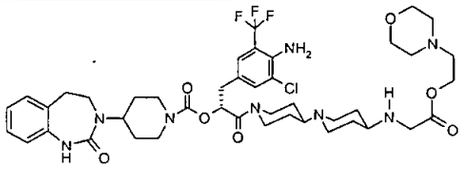
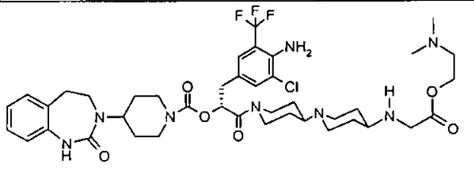
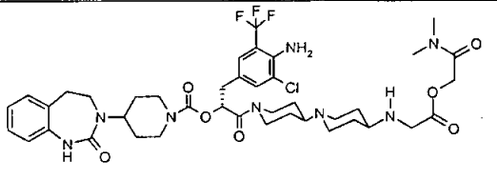
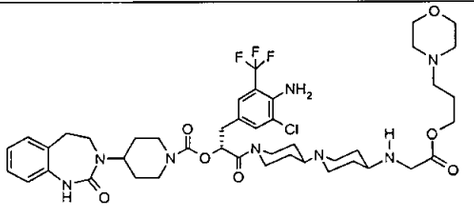
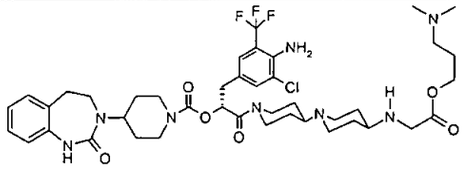
N.º	Estructura
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	

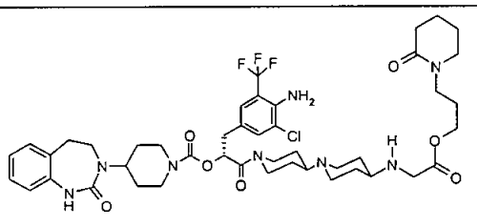
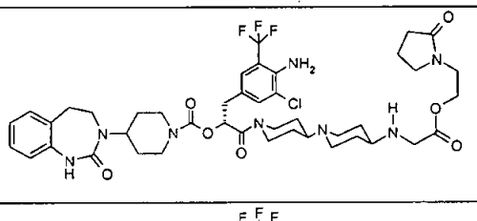
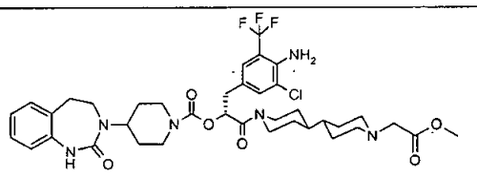
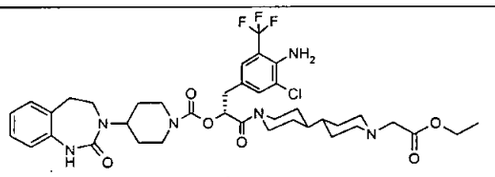
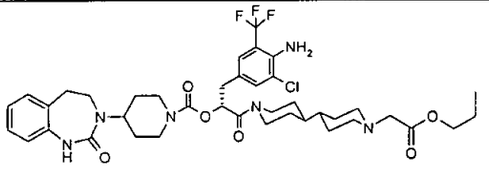
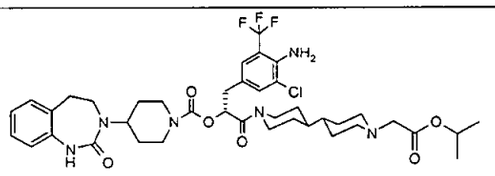
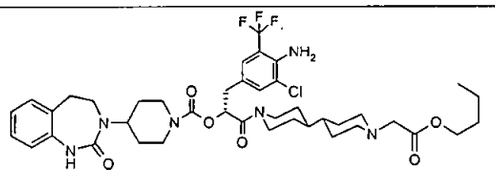
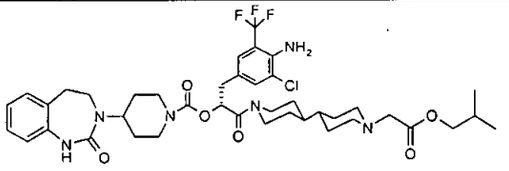
N.º	Estructura
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	

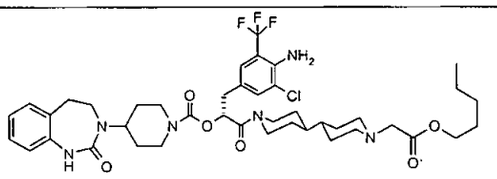
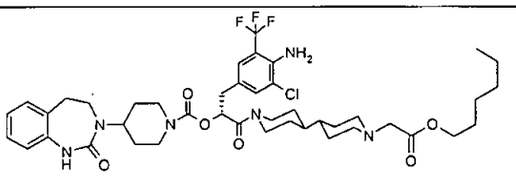
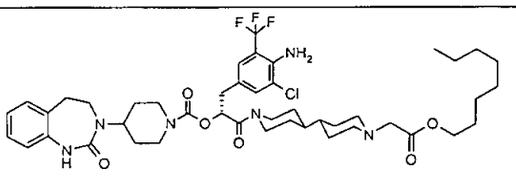
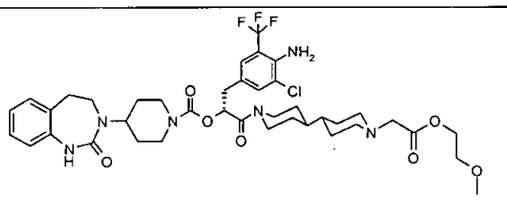
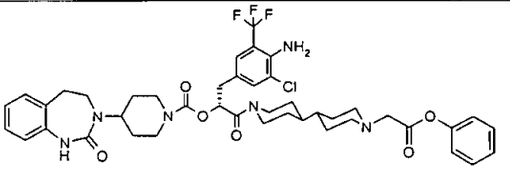
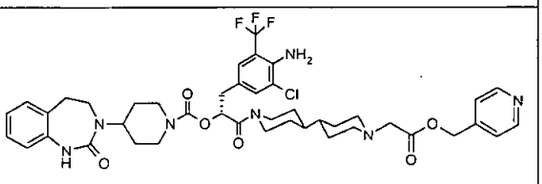
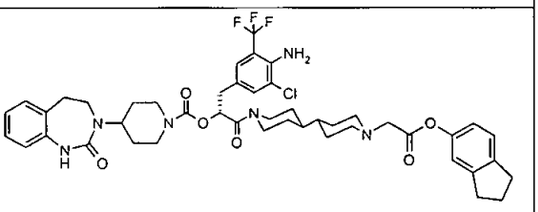
N.º	Estructura
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	

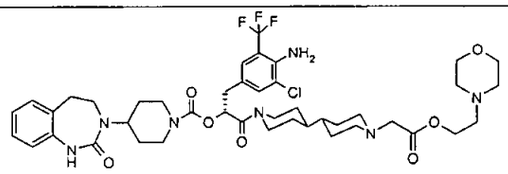
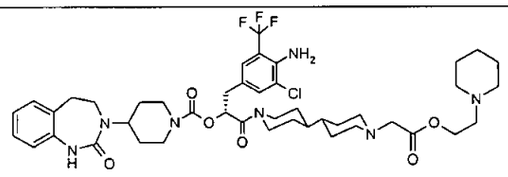
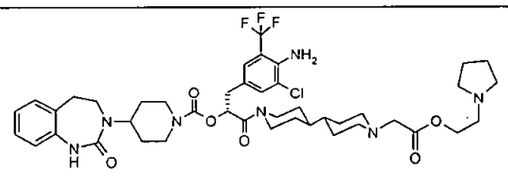
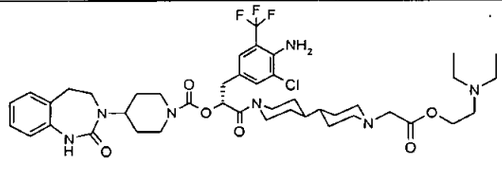
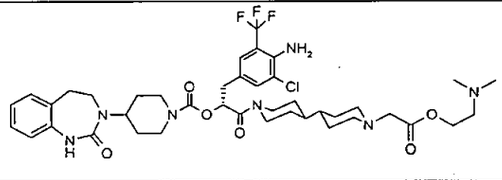
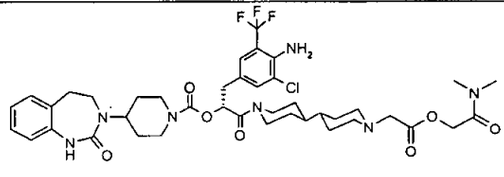
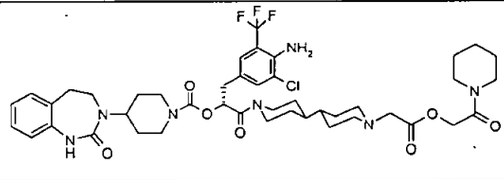
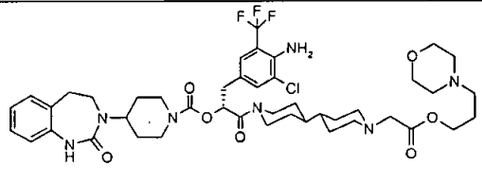
N.º	Estructura
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	

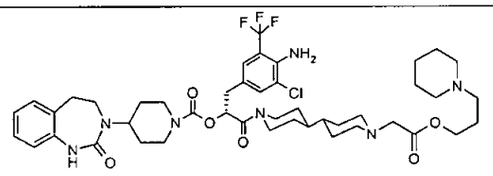
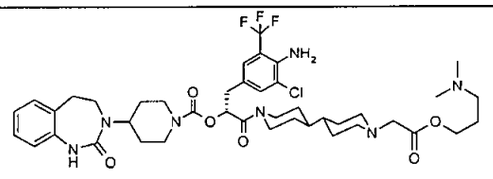
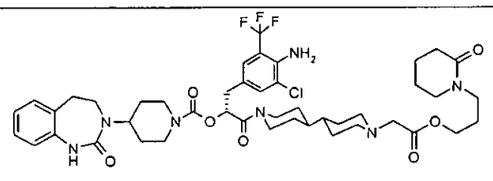
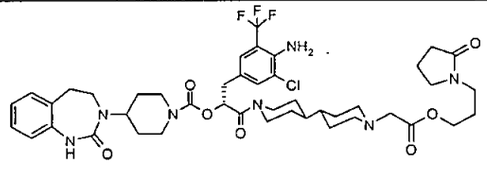
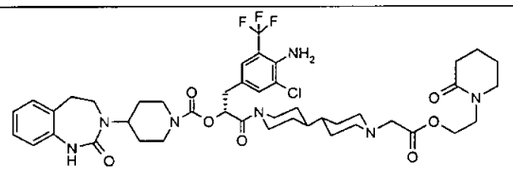
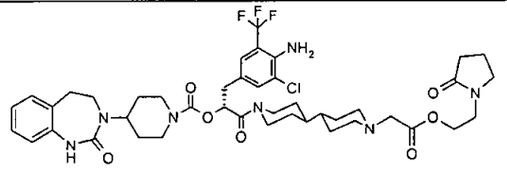
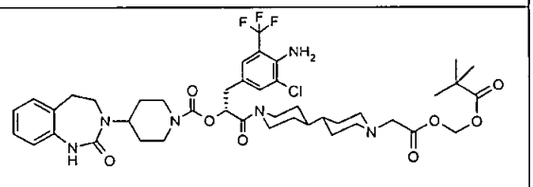
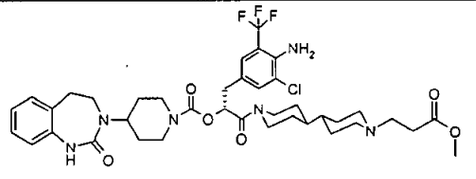
N.º	Estructura
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	

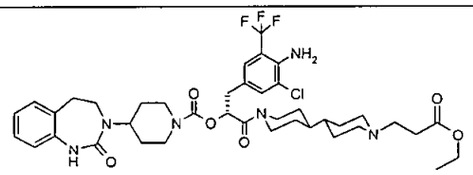
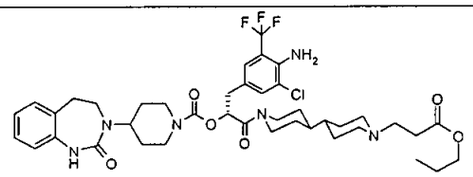
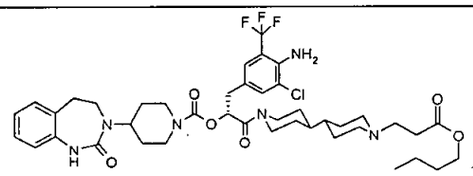
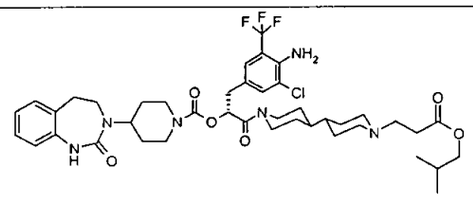
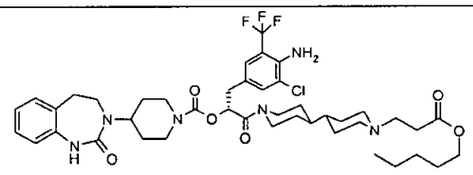
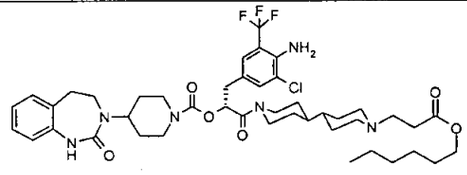
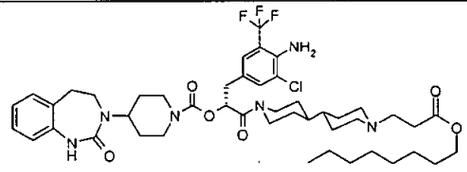
N.º	Estructura
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

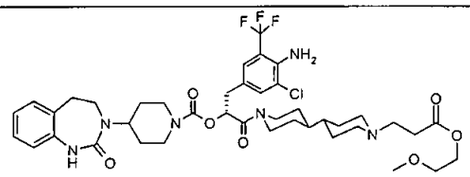
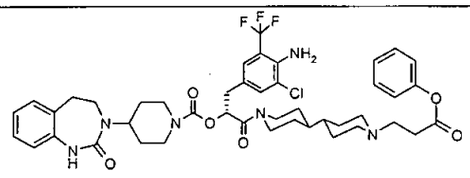
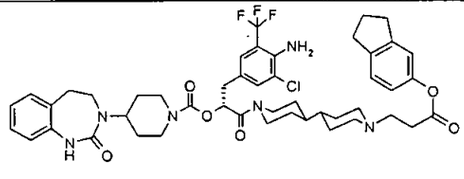
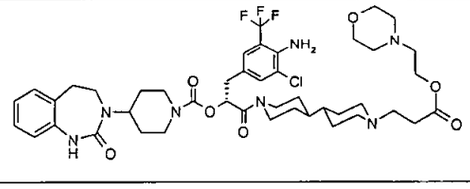
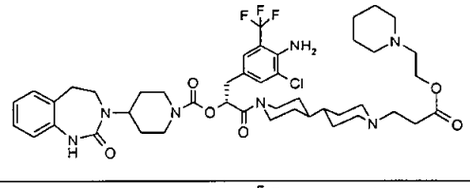
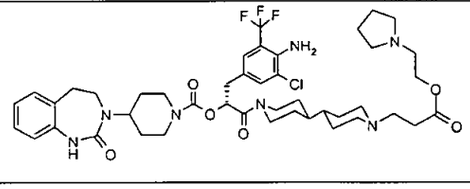
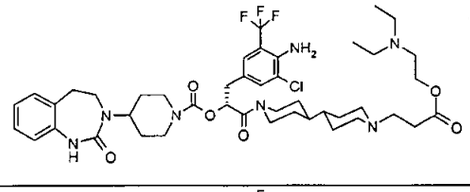
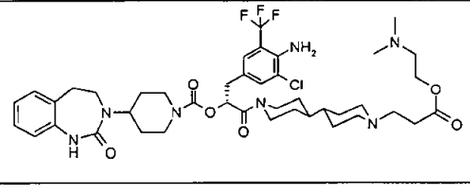
N.°	Estructura
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

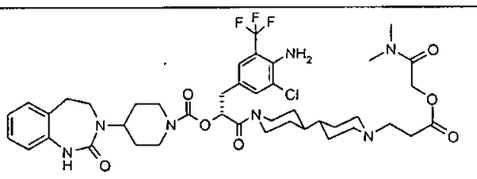
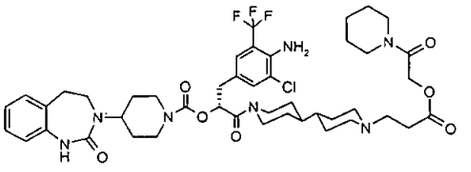
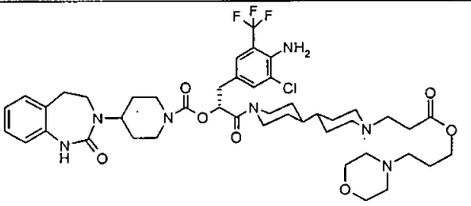
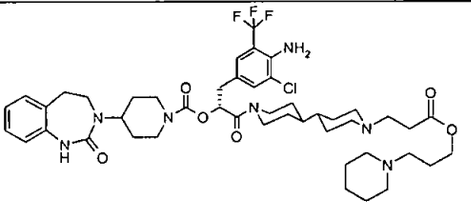
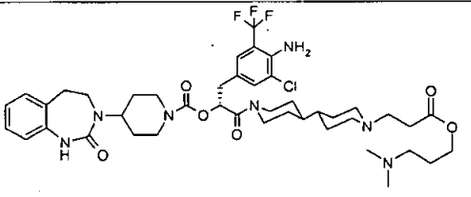
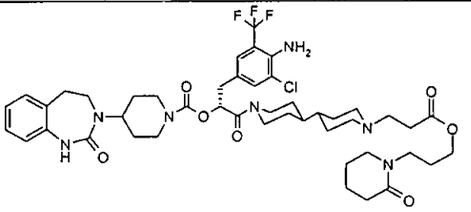
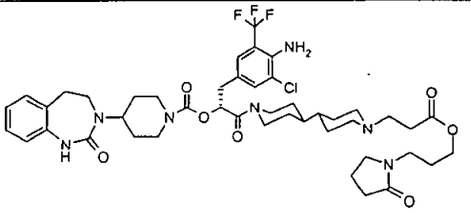
N.º	Estructura
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	

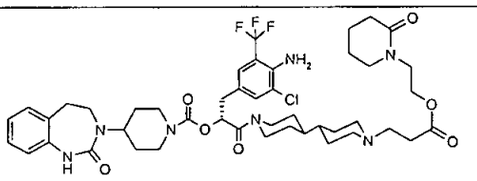
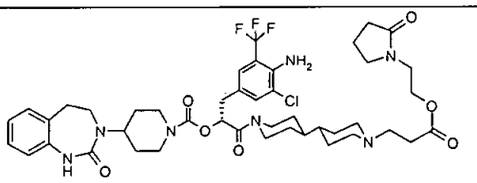
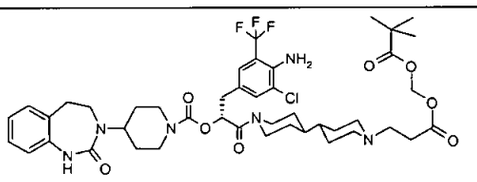
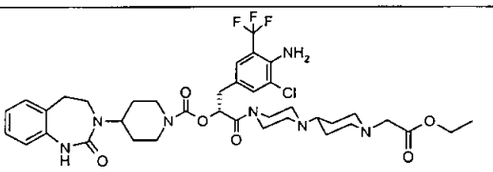
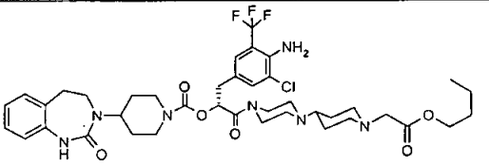
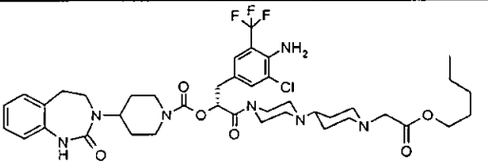
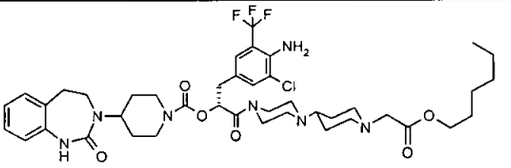
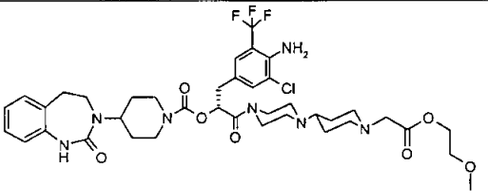
N.º	Estructura
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	

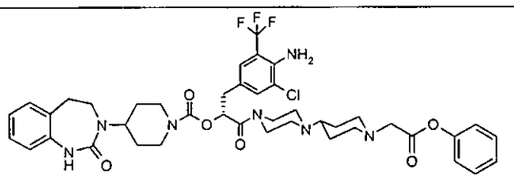
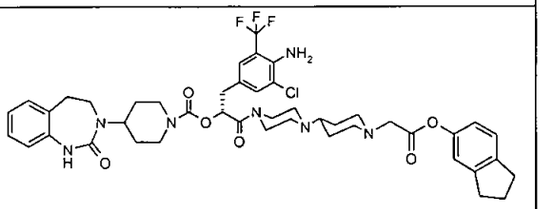
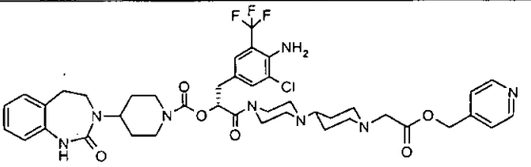
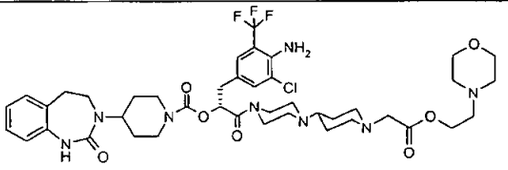
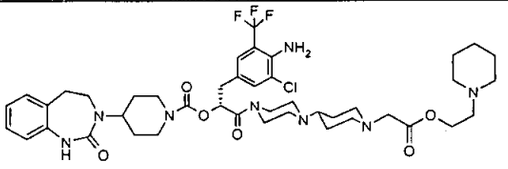
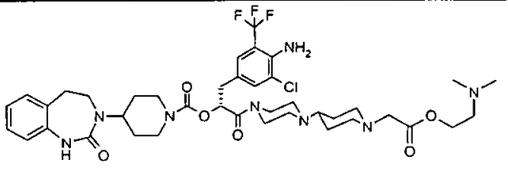
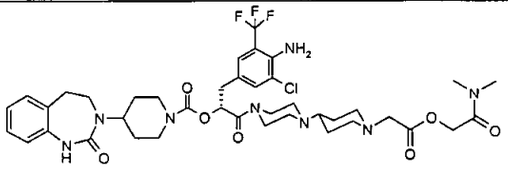
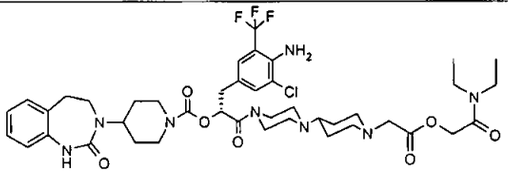
N.º	Estructura
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	

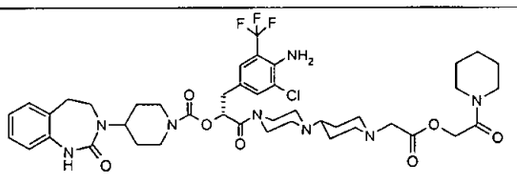
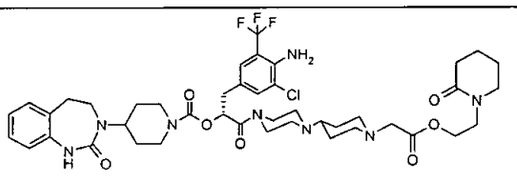
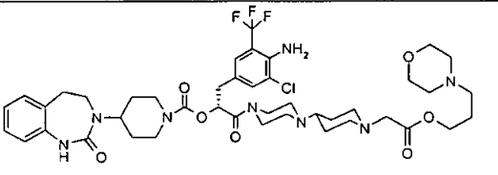
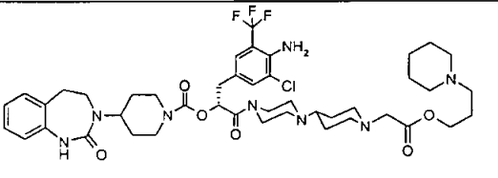
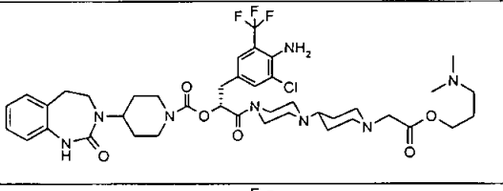
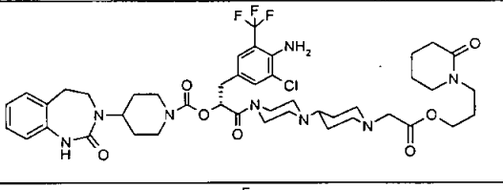
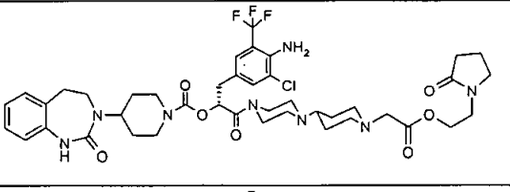
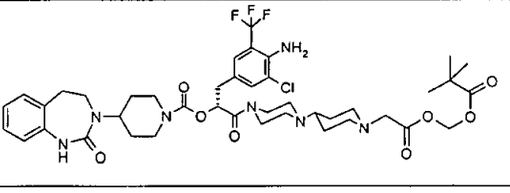
N.º	Estructura
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	

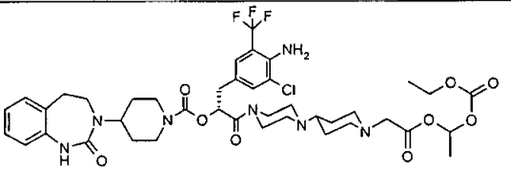
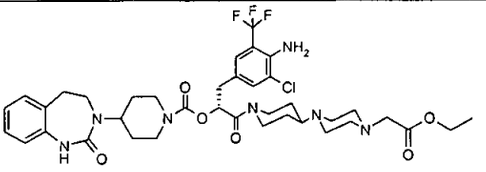
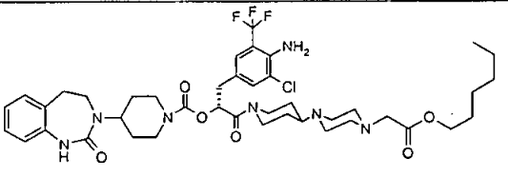
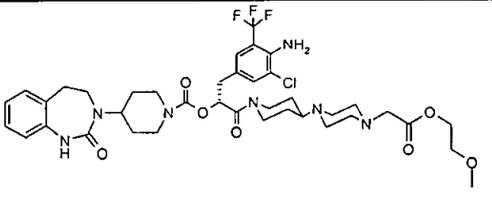
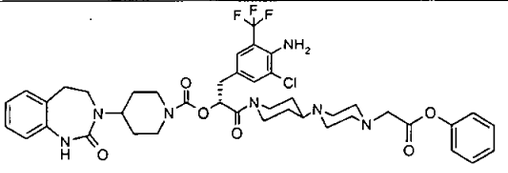
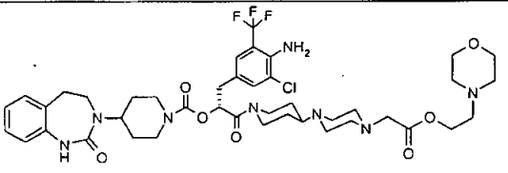
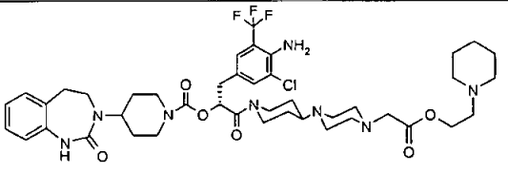
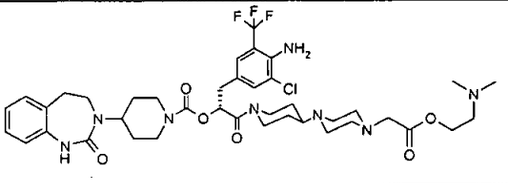
N.º	Estructura
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	

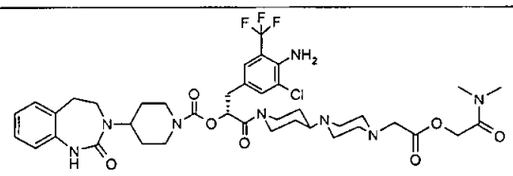
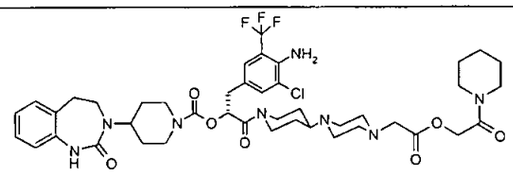
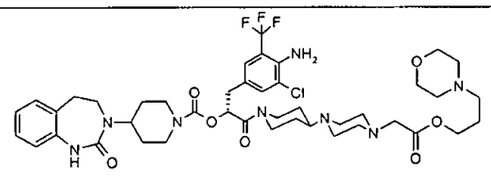
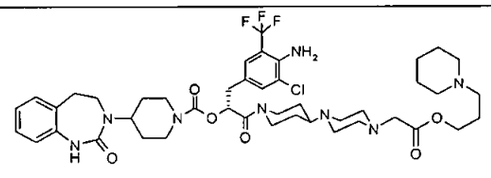
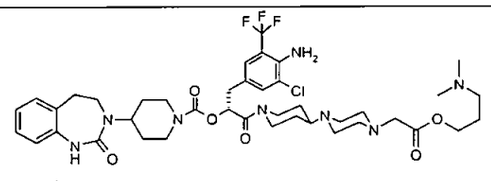
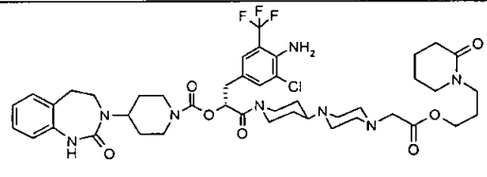
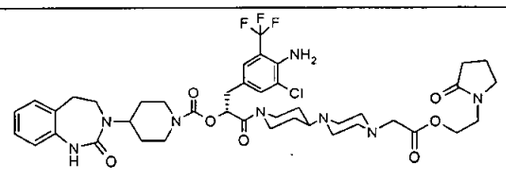
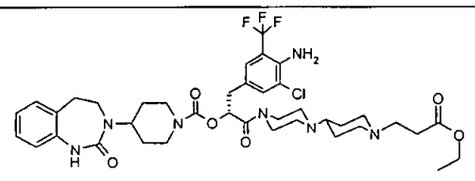
N.º	Estructura
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	

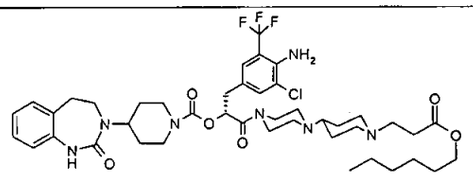
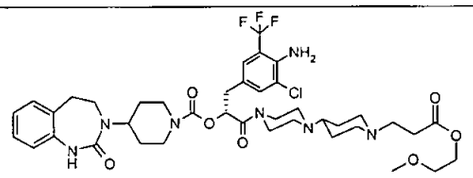
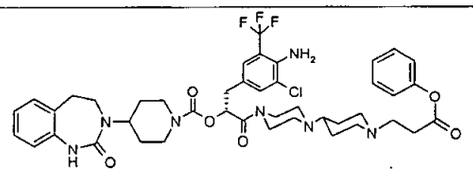
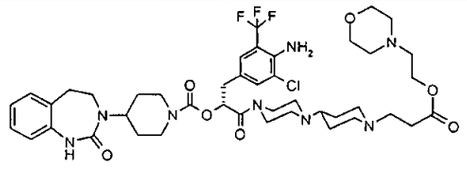
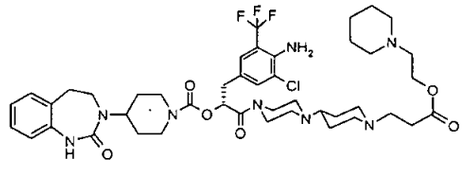
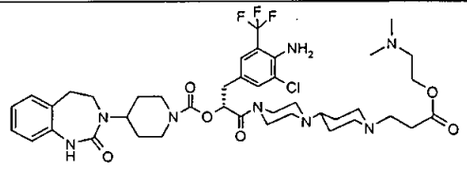
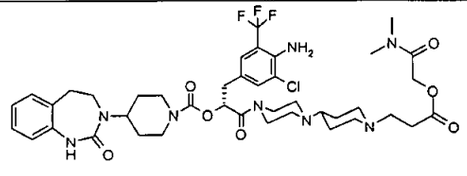
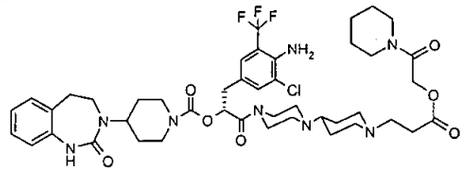
N.º	Estructura
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	

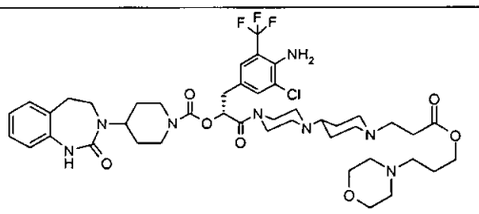
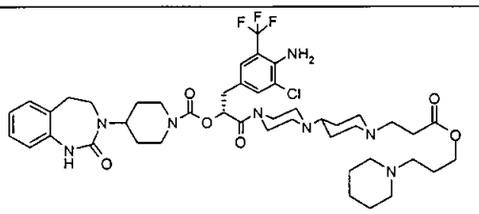
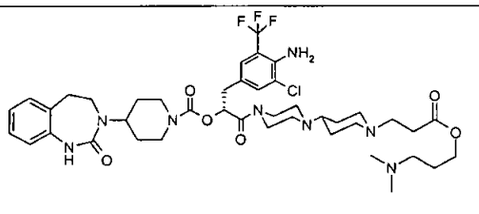
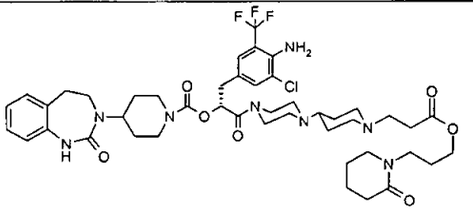
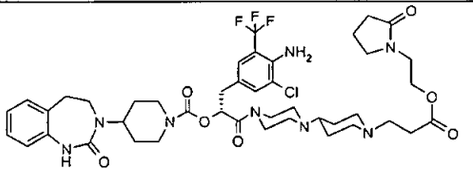
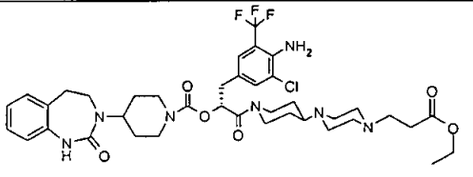
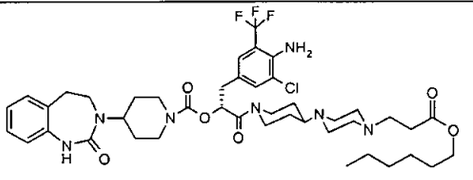
N.º	Estructura
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	

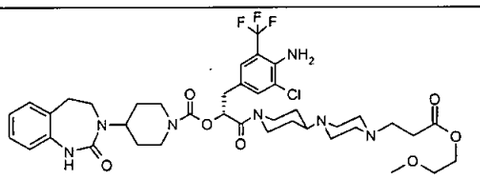
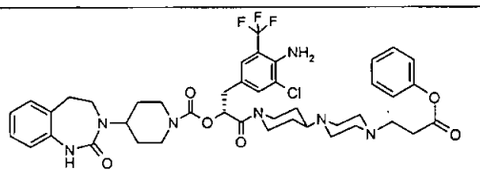
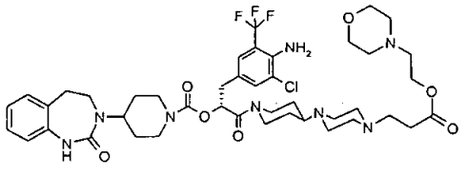
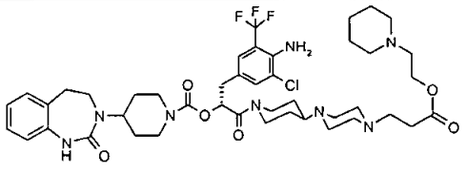
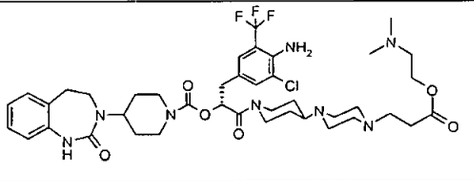
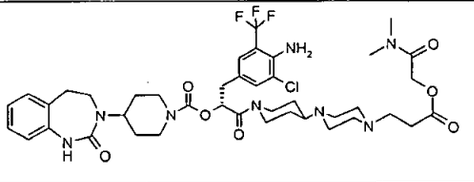
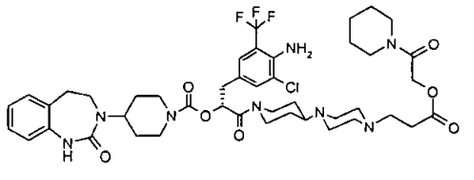
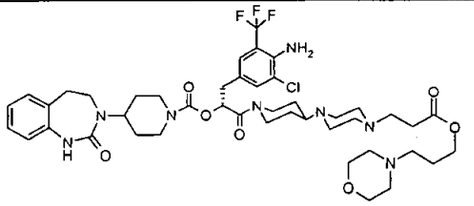
N.º	Estructura
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

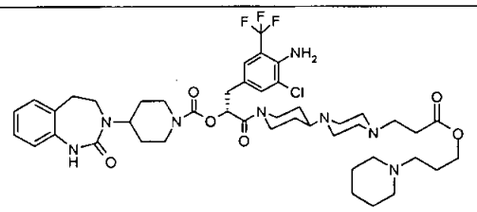
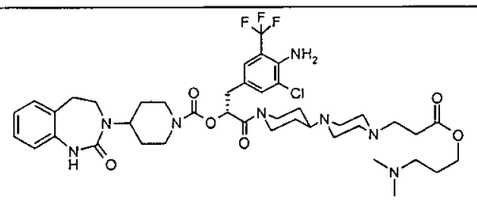
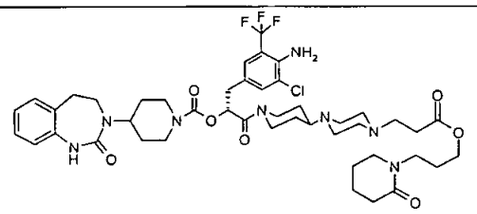
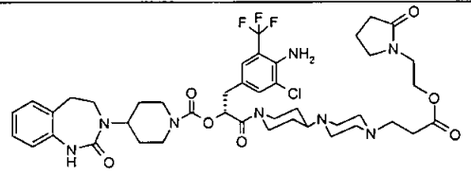
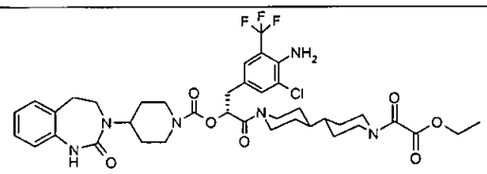
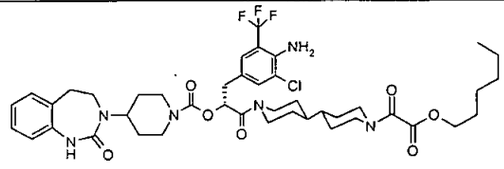
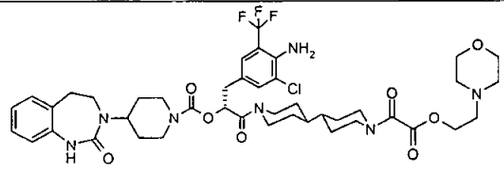
N.º	Estructura
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	

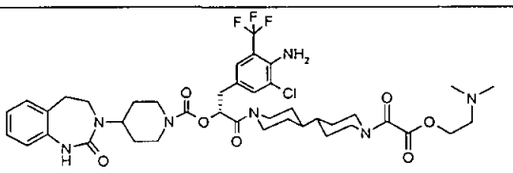
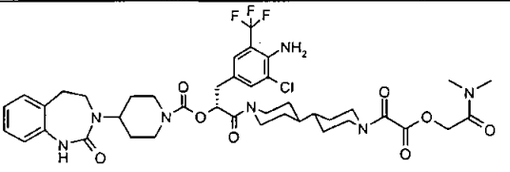
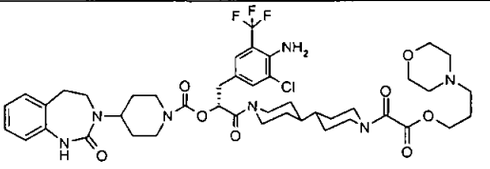
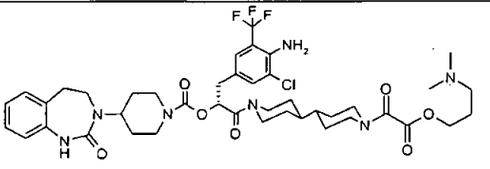
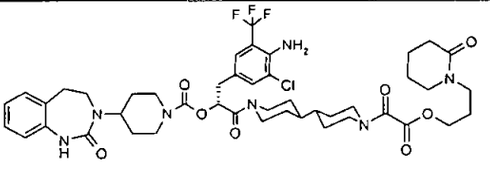
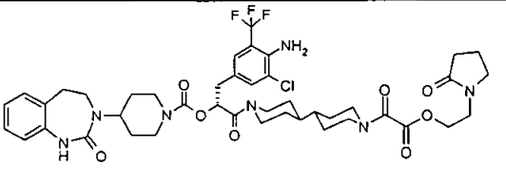
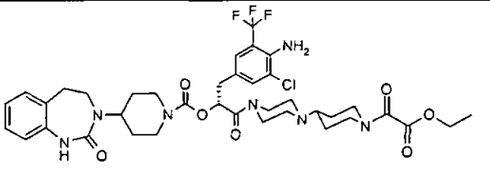
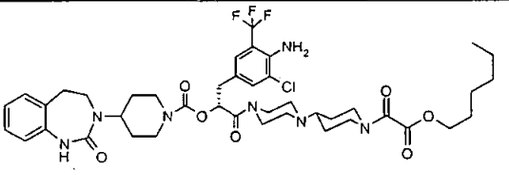
N.º	Estructura
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	

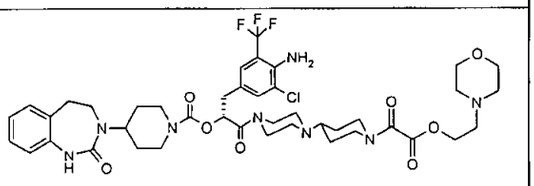
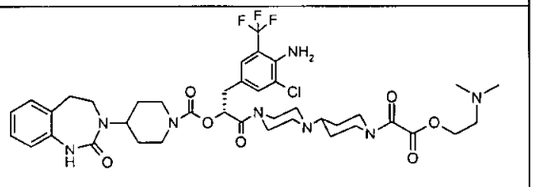
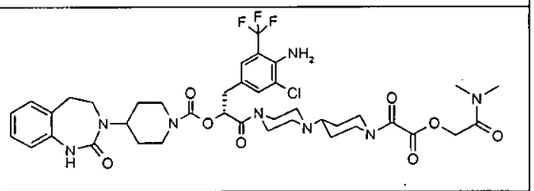
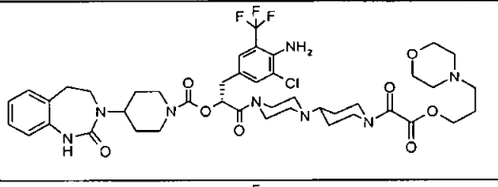
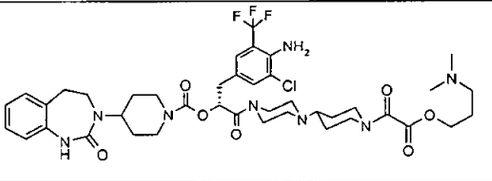
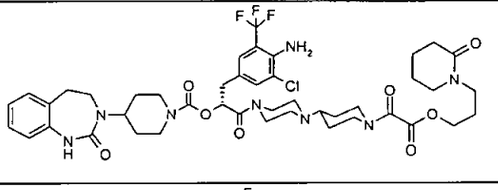
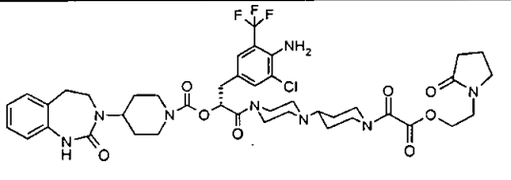
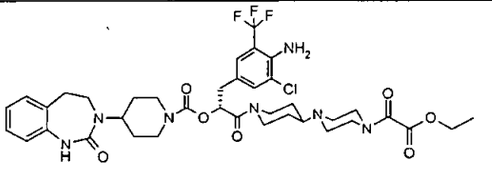
N.º	Estructura
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	

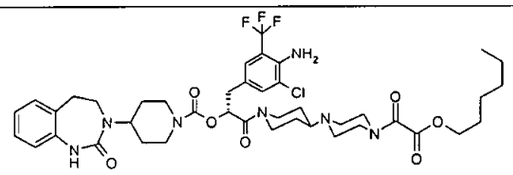
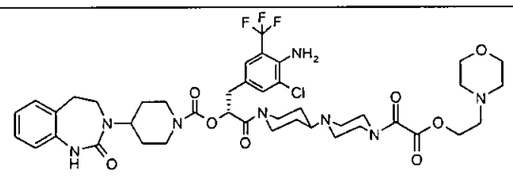
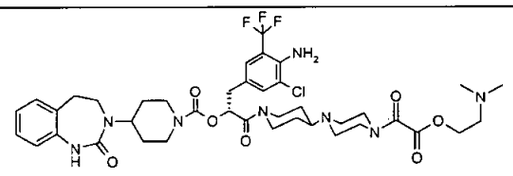
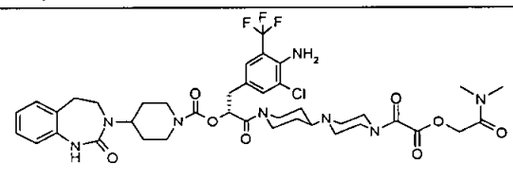
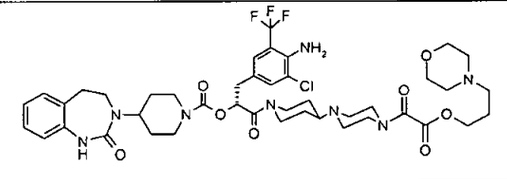
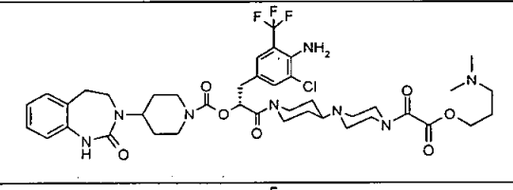
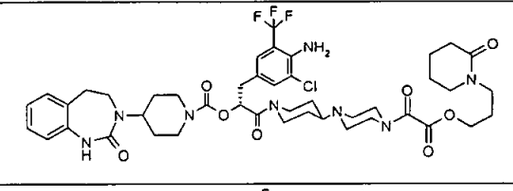
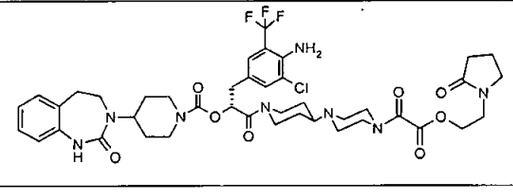
N.º	Estructura
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	

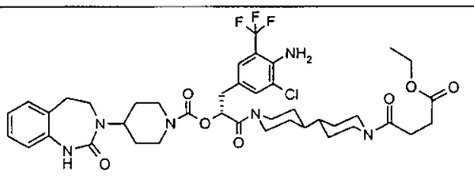
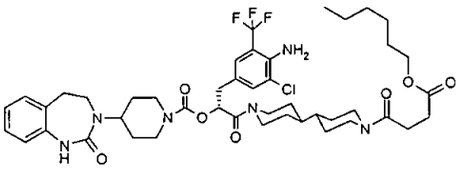
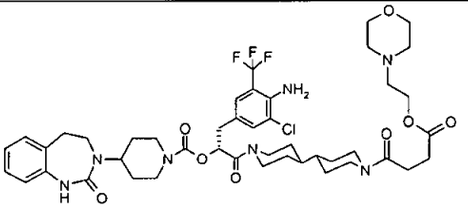
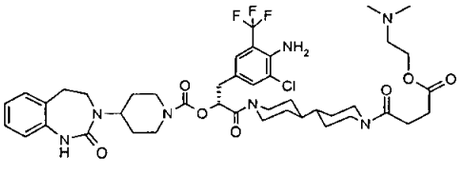
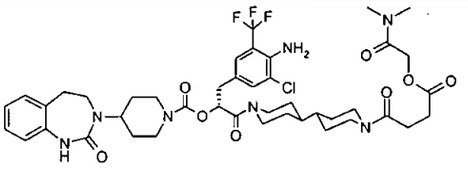
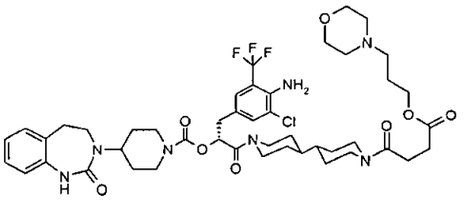
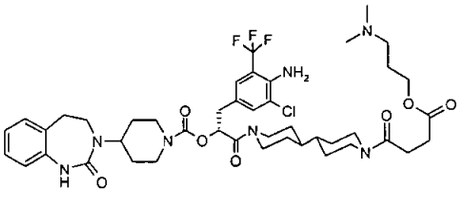
N.º	Estructura
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	

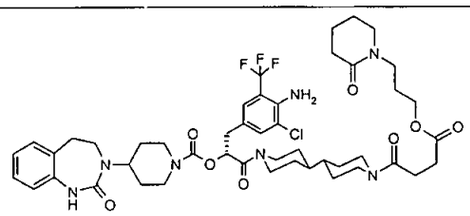
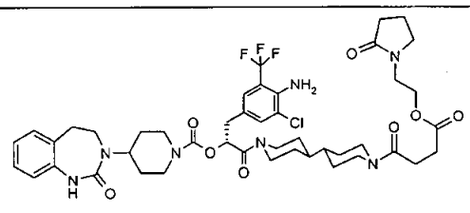
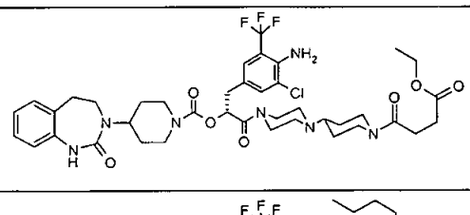
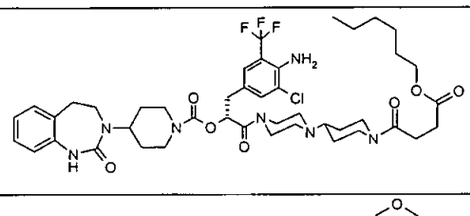
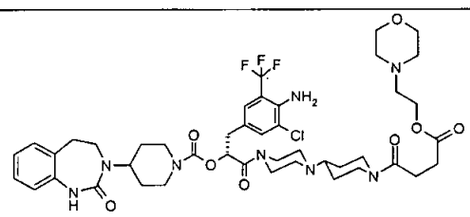
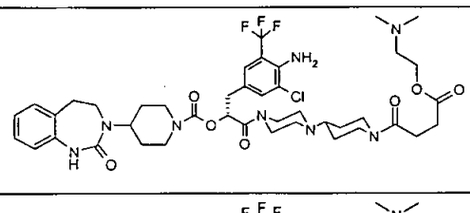
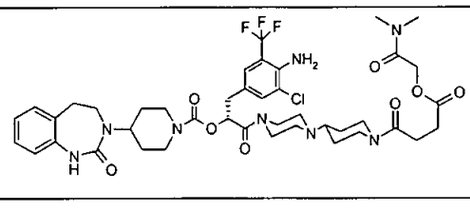
N.º	Estructura
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	

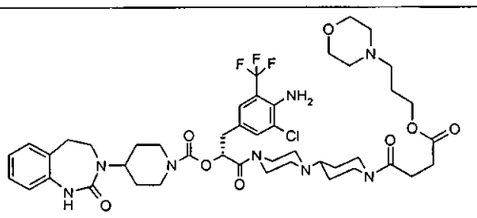
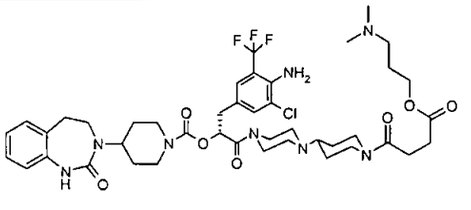
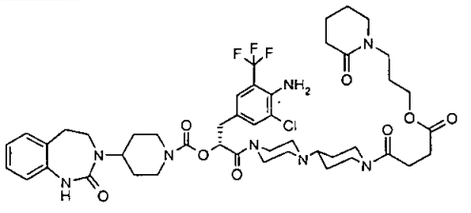
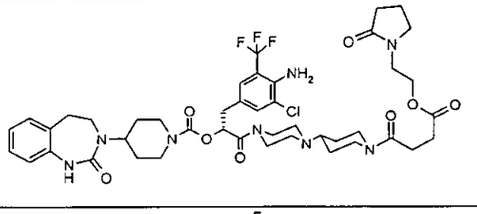
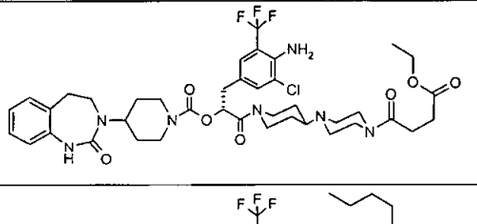
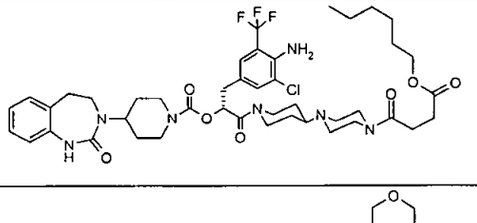
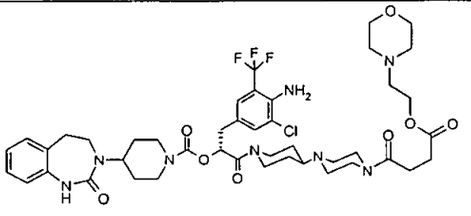
N.º	Estructura
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

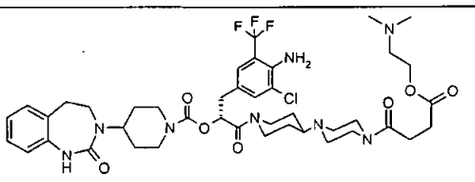
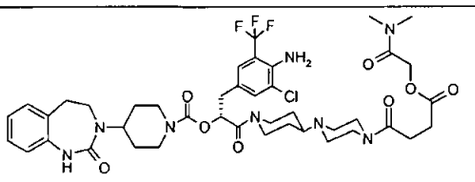
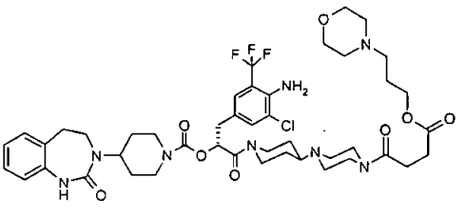
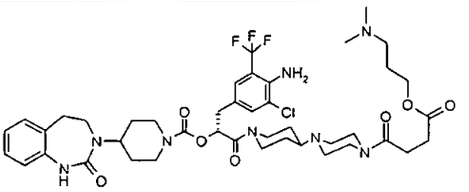
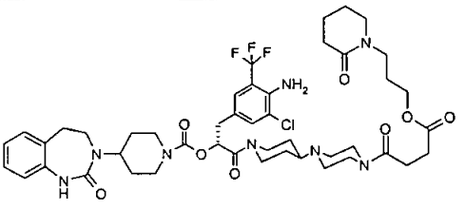
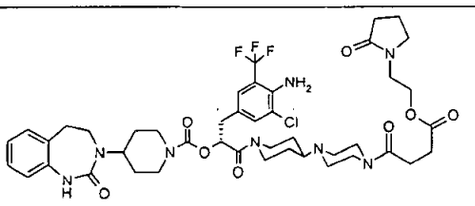
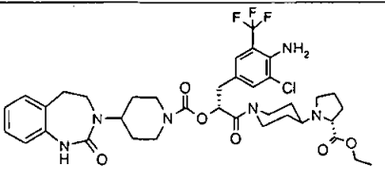
N.º	Estructura
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	

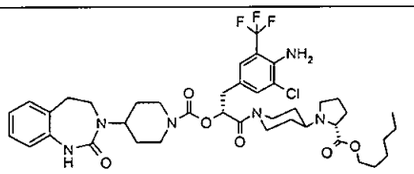
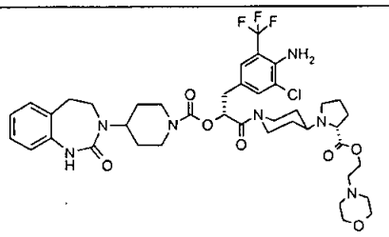
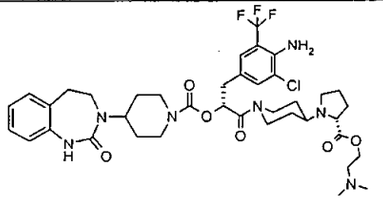
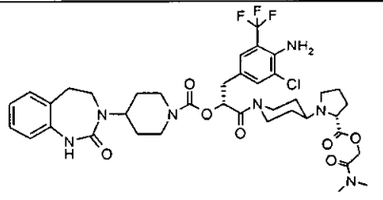
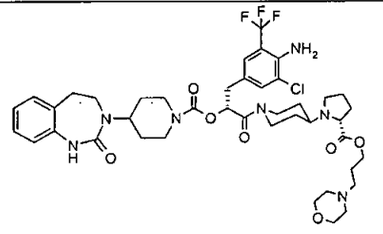
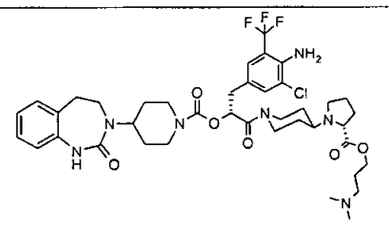
N.º	Estructura
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	

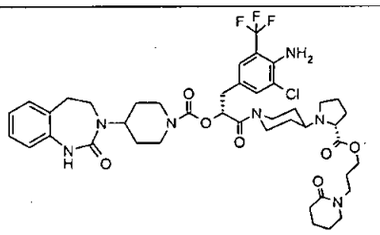
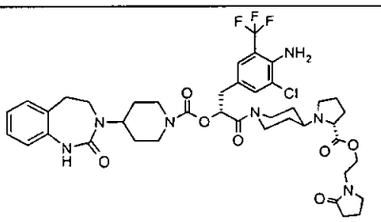
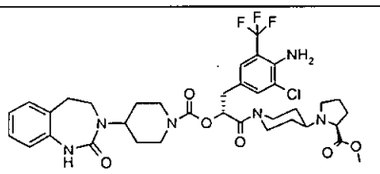
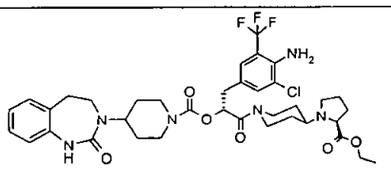
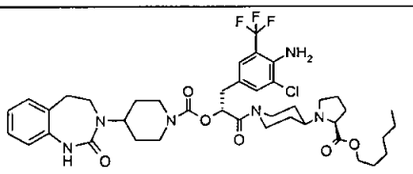
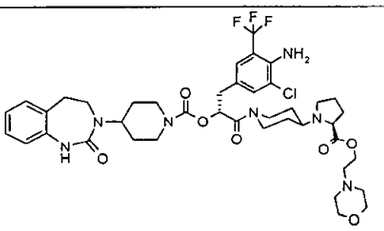
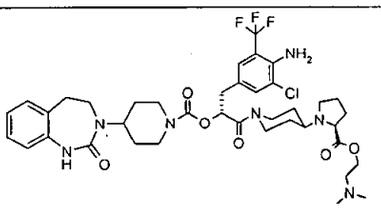
N.º	Estructura
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	

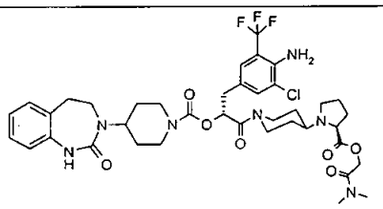
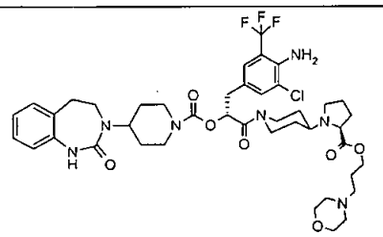
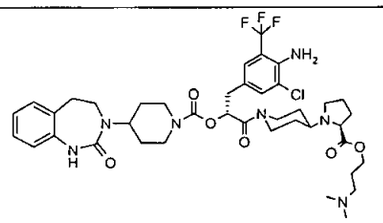
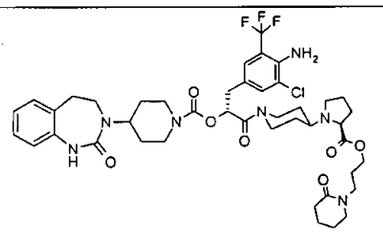
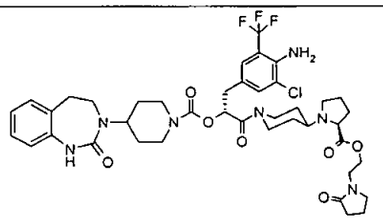
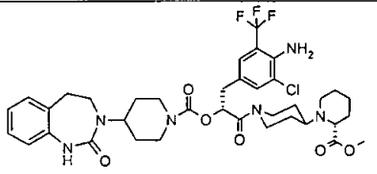
N.º	Estructura
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	
(214)	
(215)	
(216)	

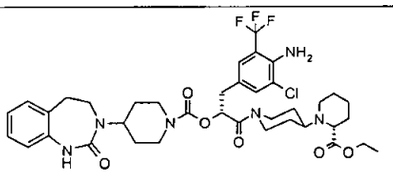
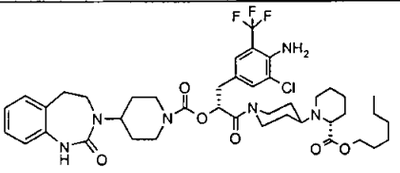
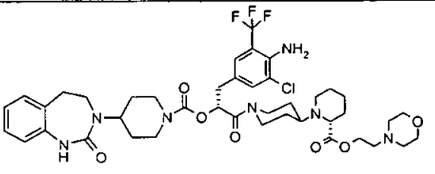
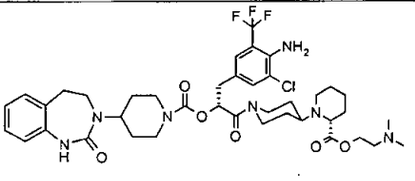
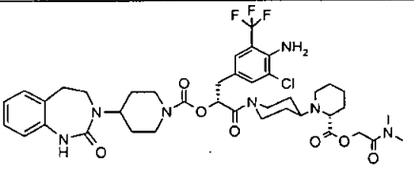
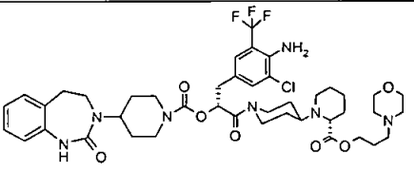
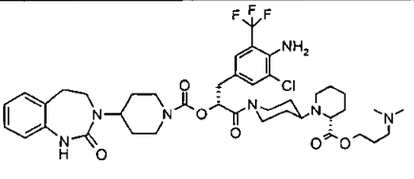
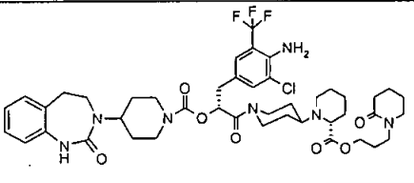
N.º	Estructura
(217)	
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	

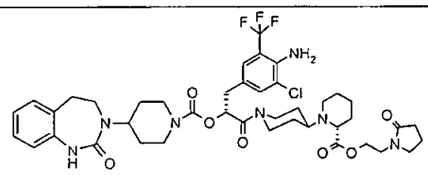
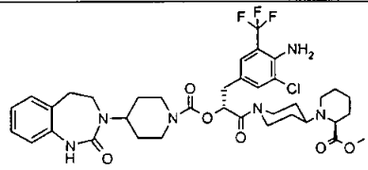
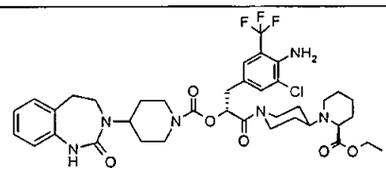
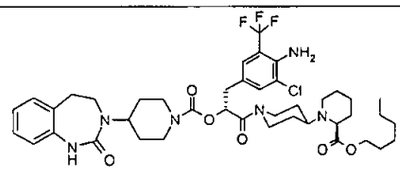
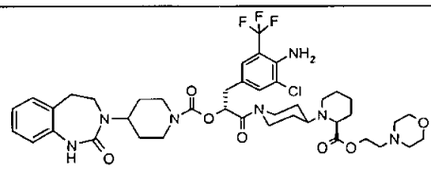
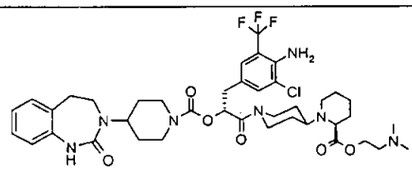
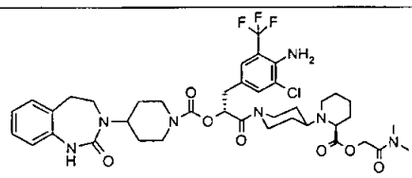
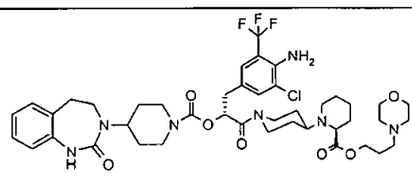
N.º	Estructura
(224)	
(225)	
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	

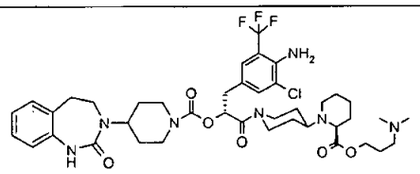
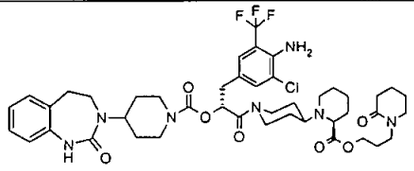
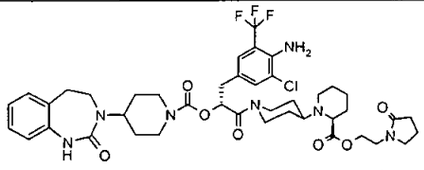
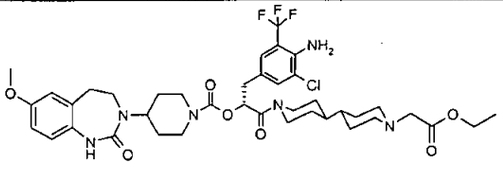
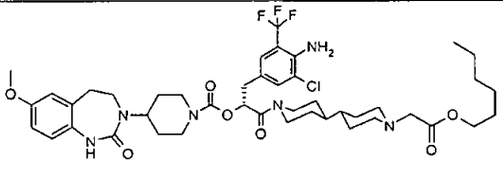
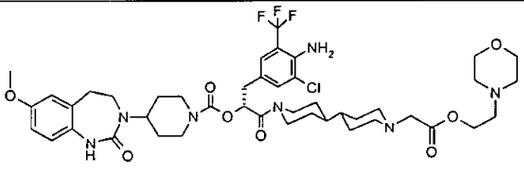
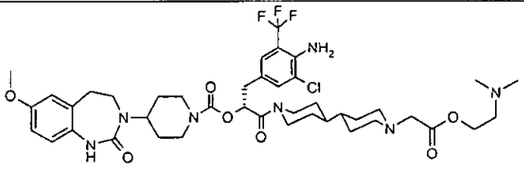
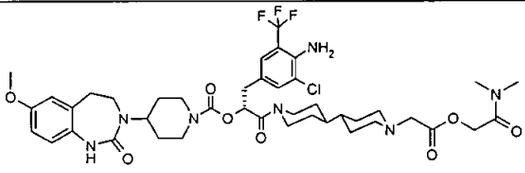
N.º	Estructura
(231)	
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	

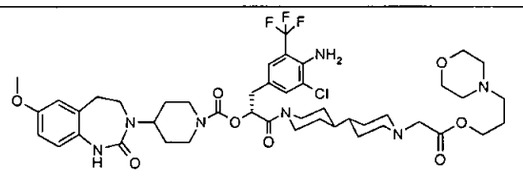
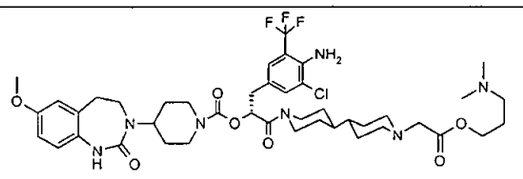
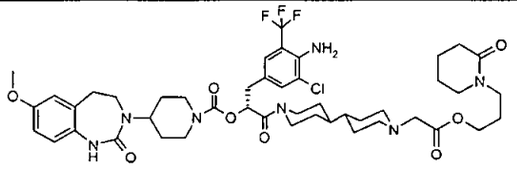
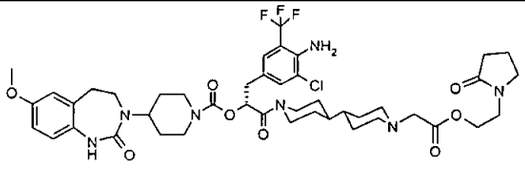
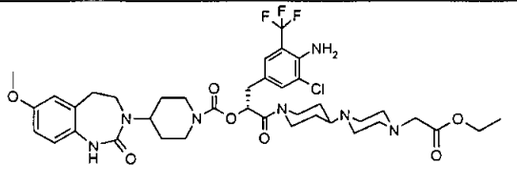
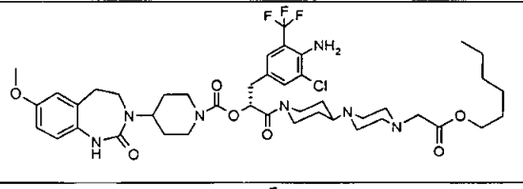
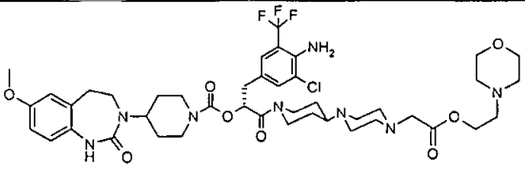
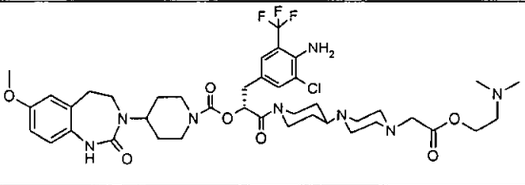
N.º	Estructura
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	

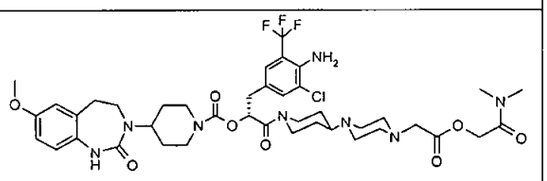
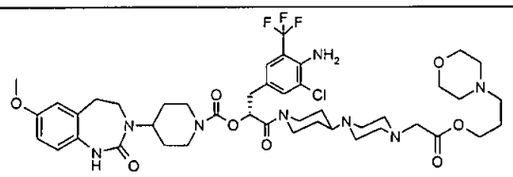
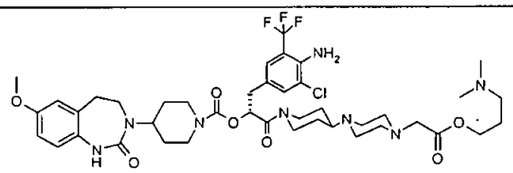
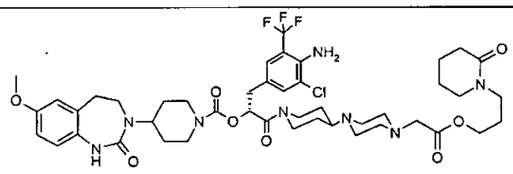
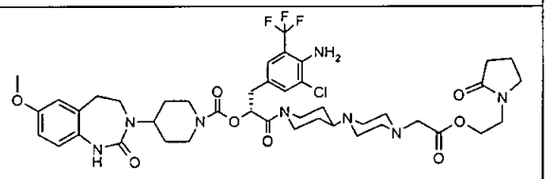
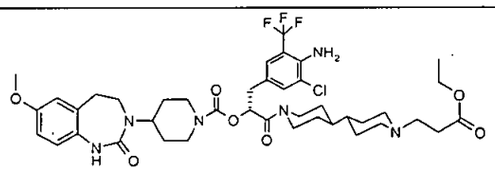
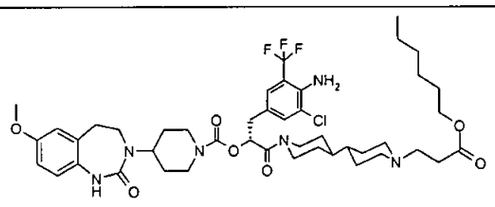
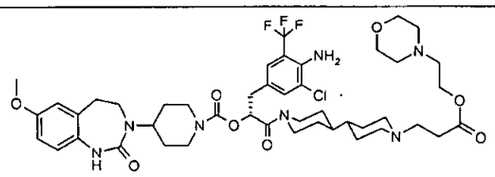
N.º	Estructura
(244)	
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	

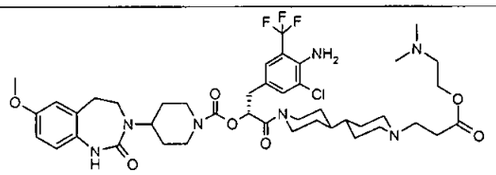
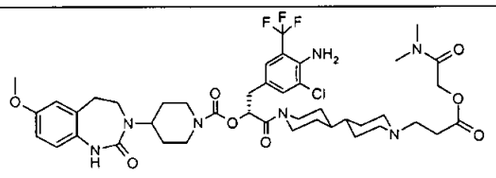
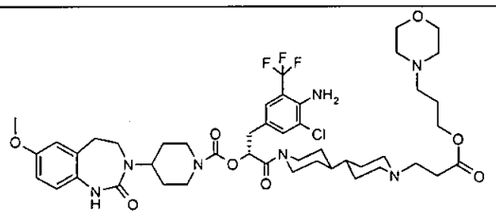
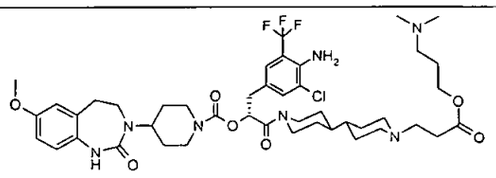
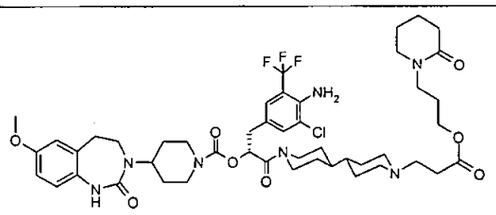
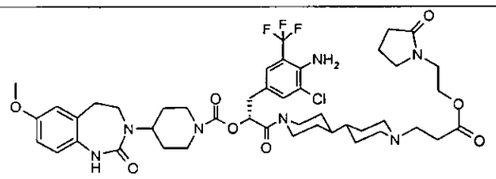
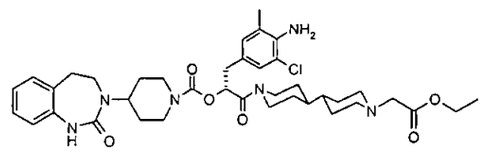
N.º	Estructura
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	

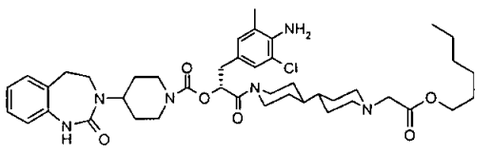
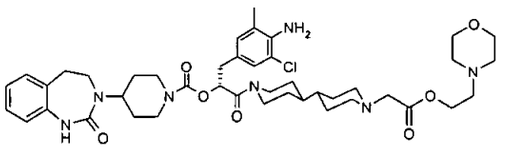
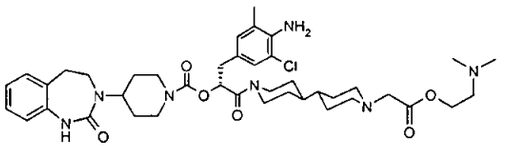
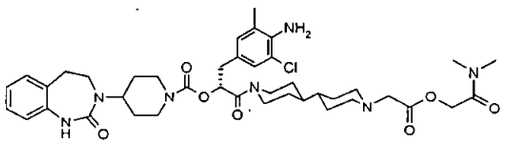
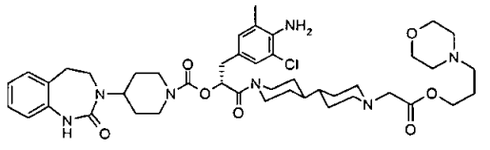
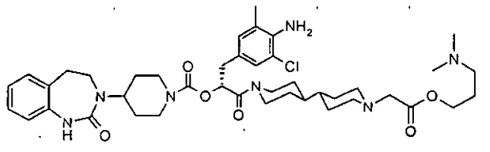
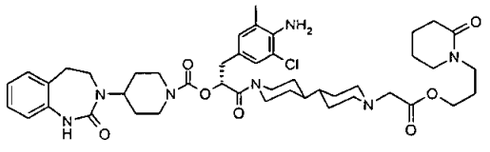
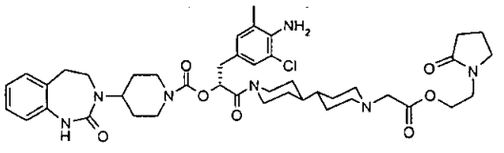
N.º	Estructura
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	

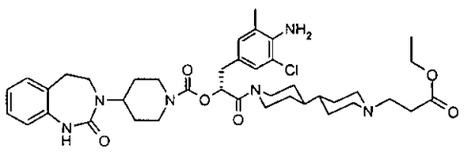
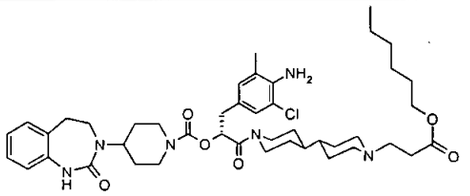
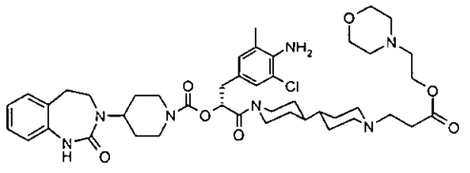
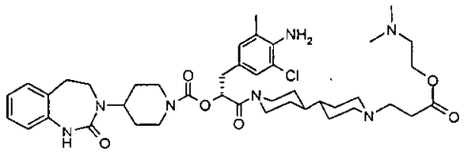
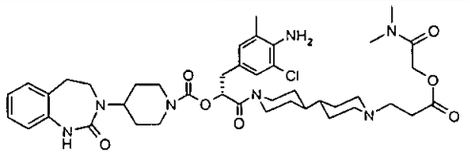
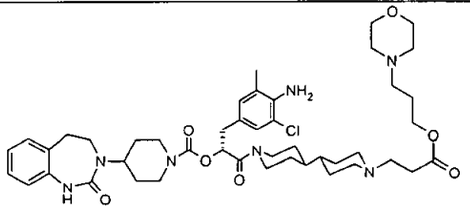
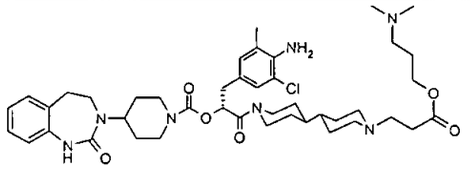
N.º	Estructura
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	

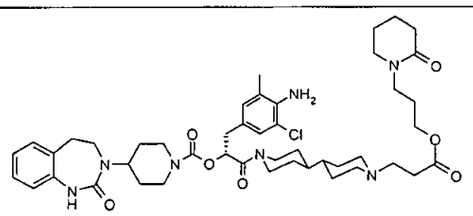
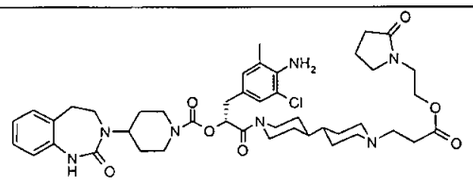
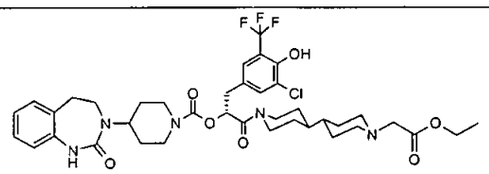
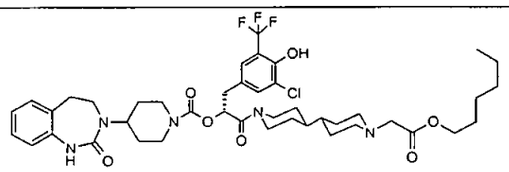
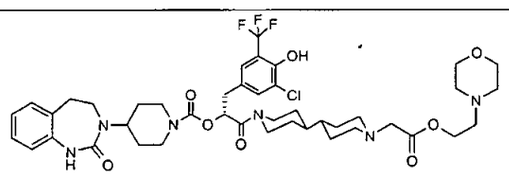
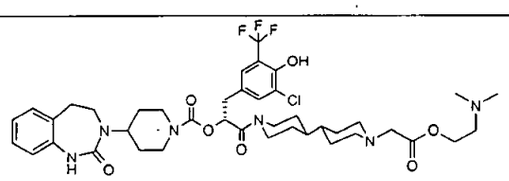
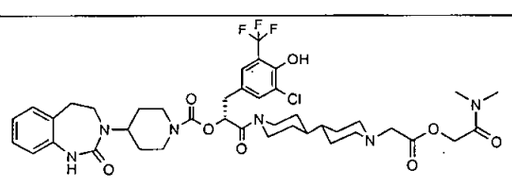
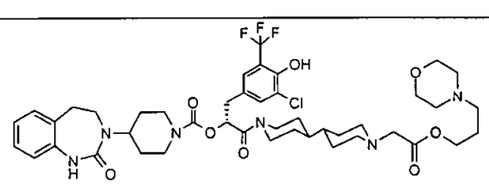
N.º	Estructura
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	

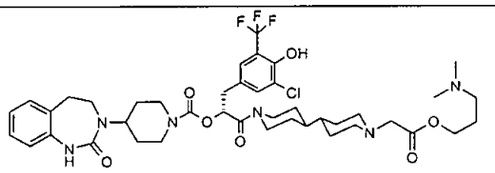
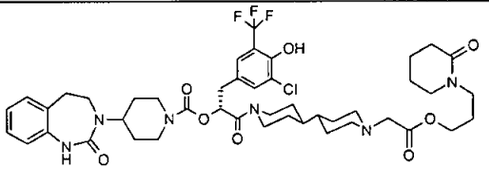
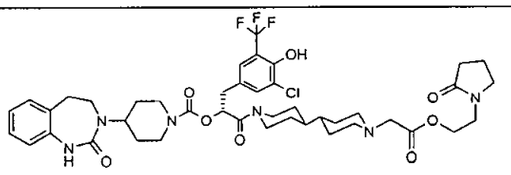
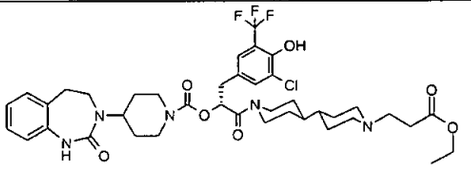
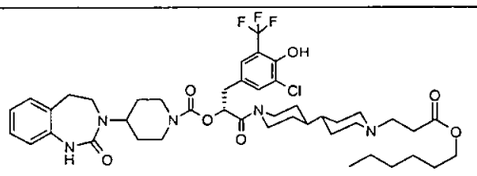
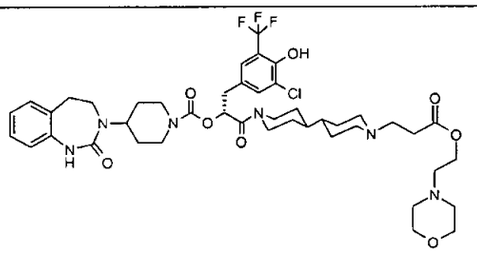
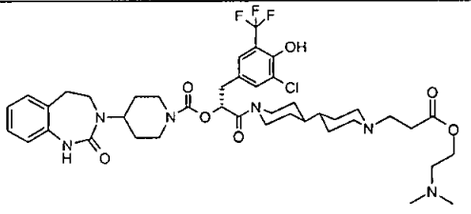
N.º	Estructura
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	

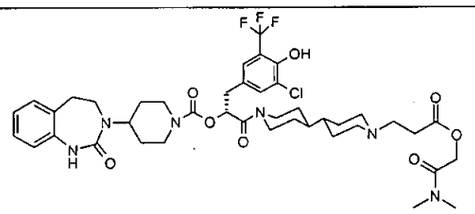
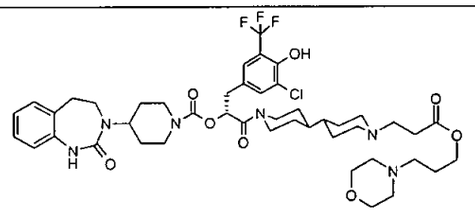
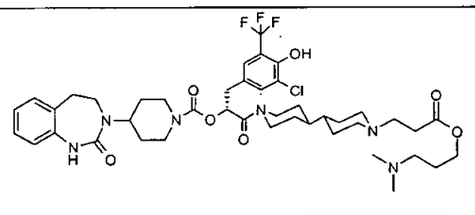
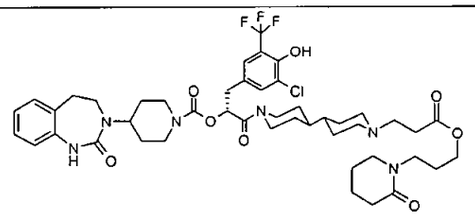
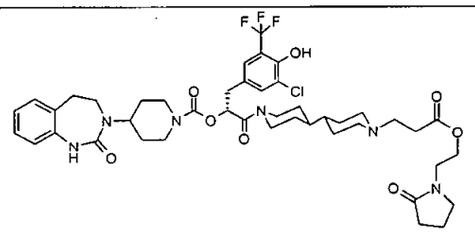
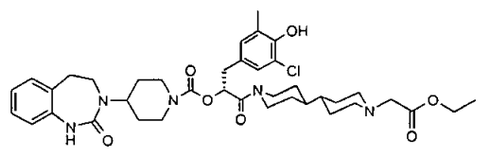
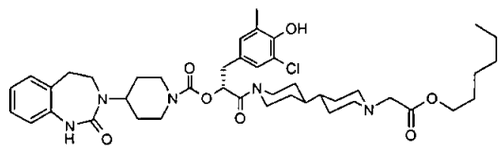
N.º	Estructura
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	

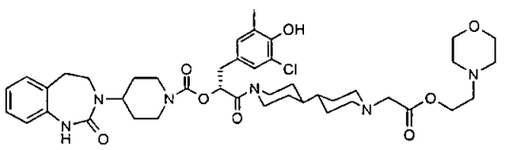
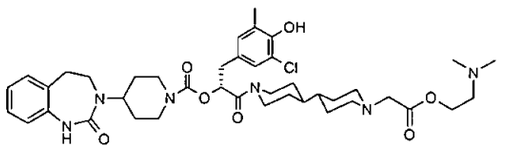
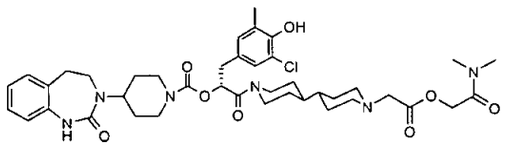
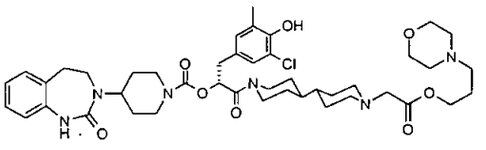
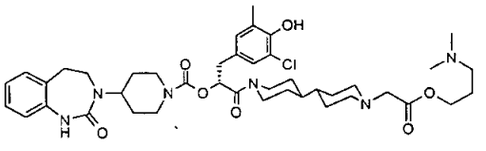
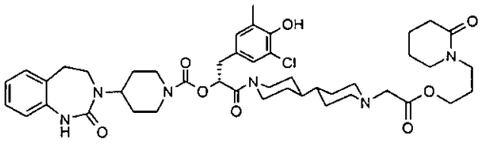
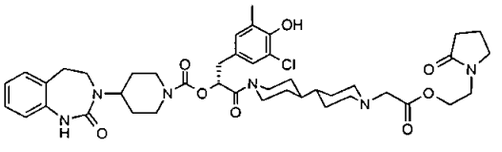
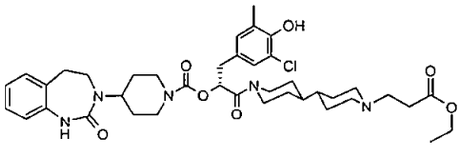
N.º	Estructura
(297)	
(298)	
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	

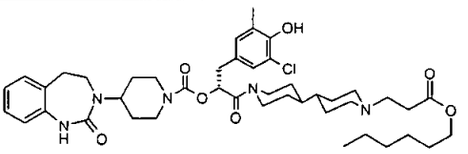
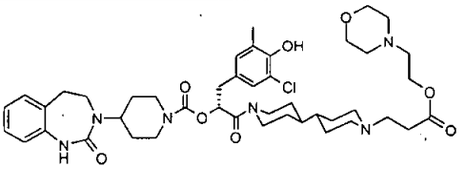
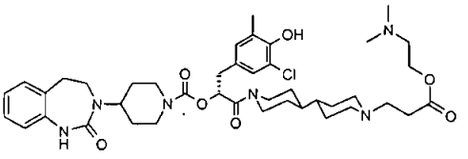
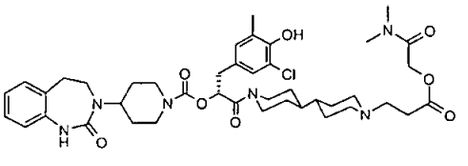
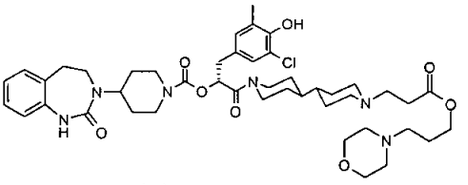
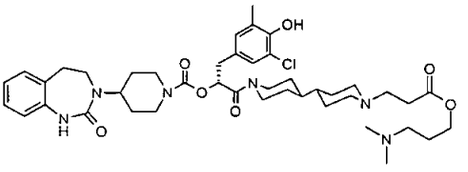
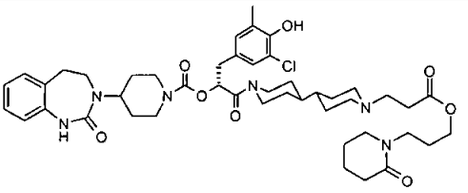
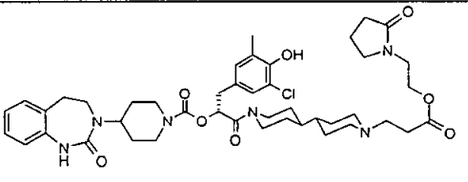
N.º	Estructura
(305)	
(306)	
(307)	
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	

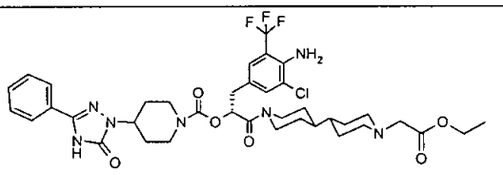
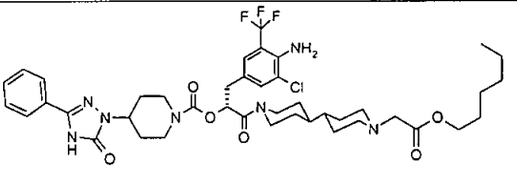
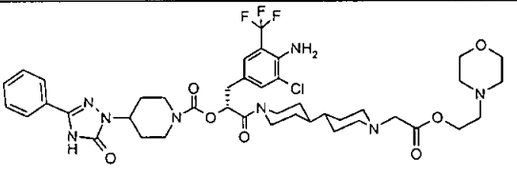
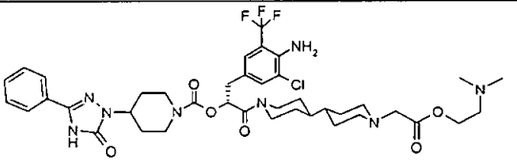
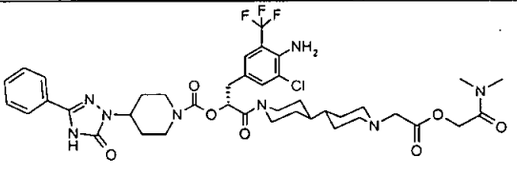
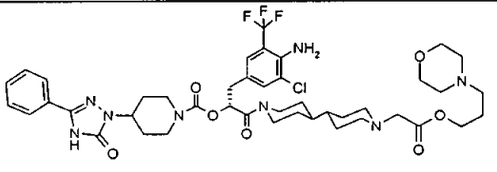
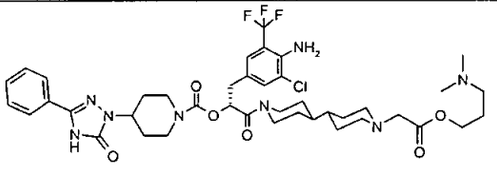
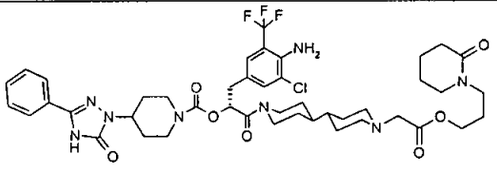
N.º	Estructura
(312)	
(313)	
(314)	
(315)	
(316)	
(317)	
(318)	
(319)	

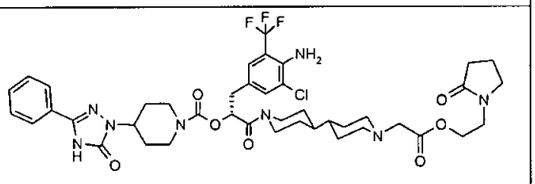
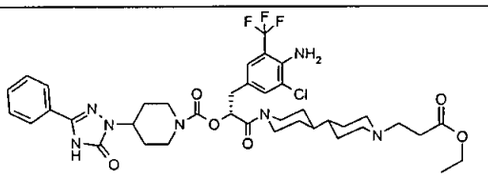
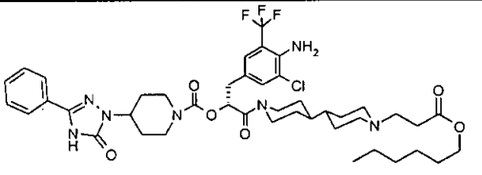
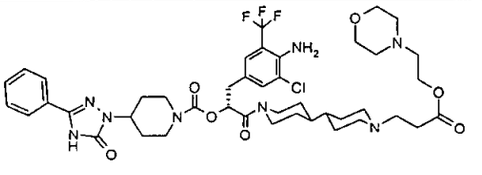
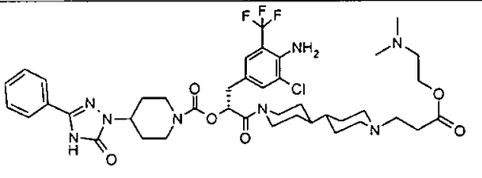
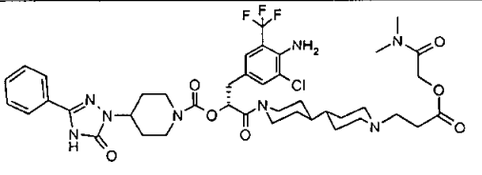
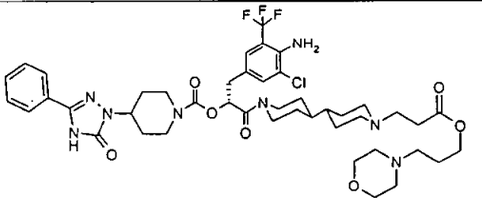
N.º	Estructura
(320)	
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	
(325)	
(326)	

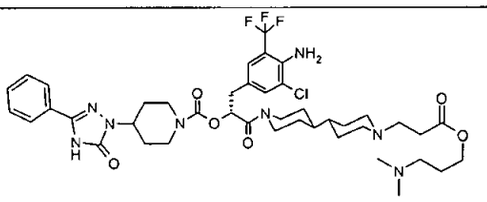
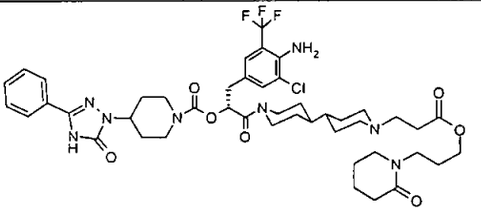
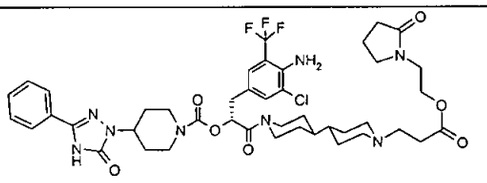
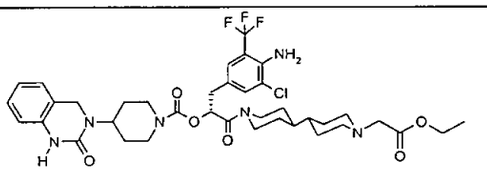
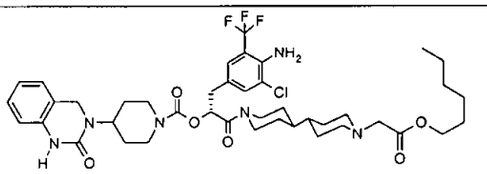
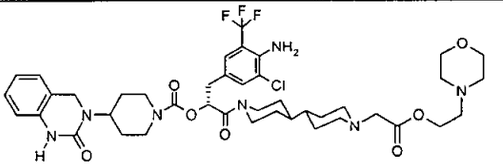
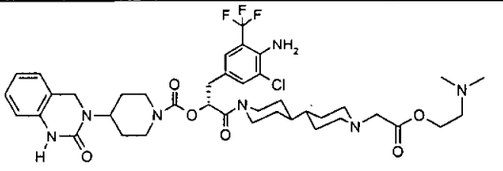
N.º	Estructura
(327)	
(328)	
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	

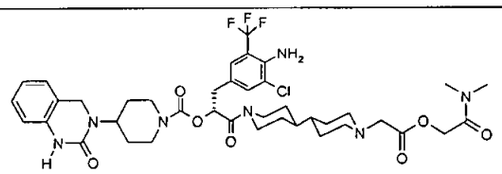
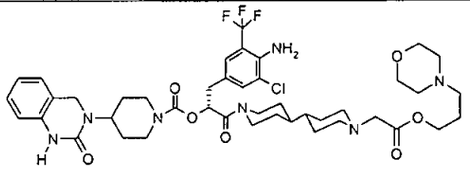
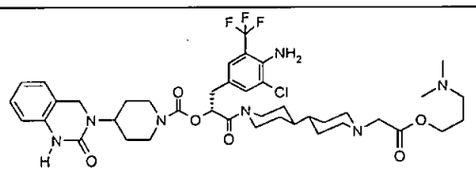
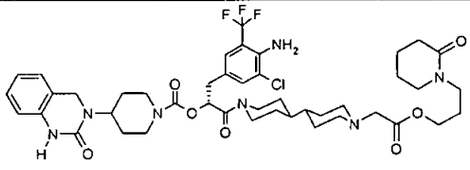
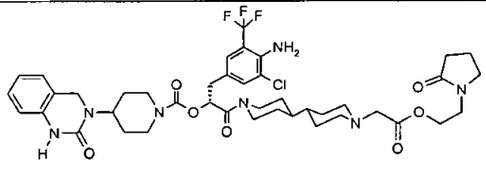
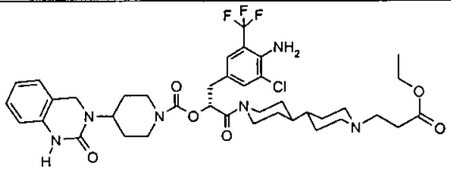
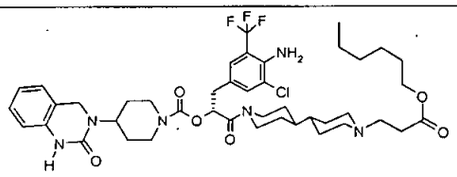
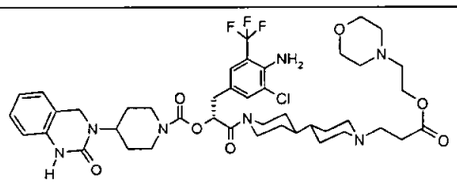
N.º	Estructura
(334)	
(335)	
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	

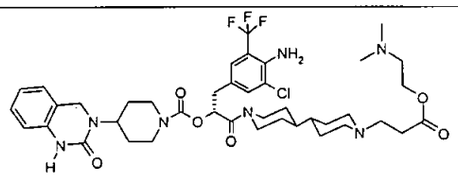
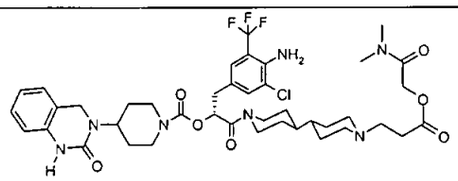
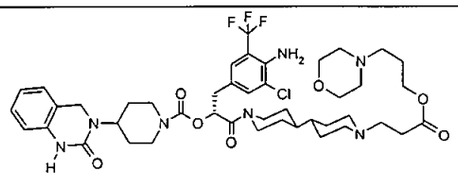
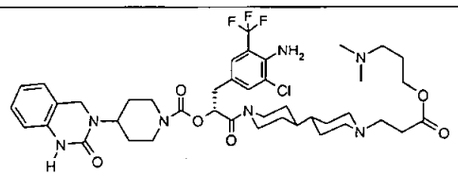
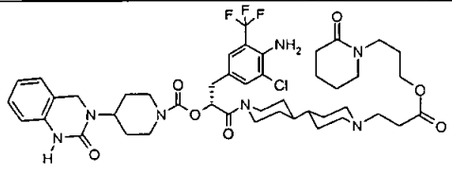
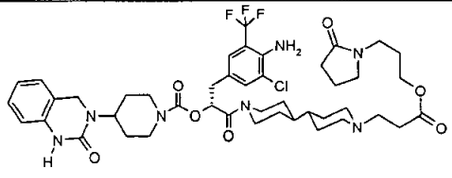
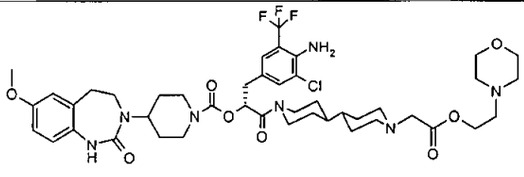
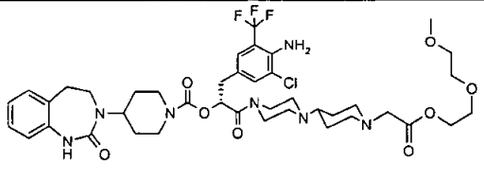
N.º	Estructura
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	

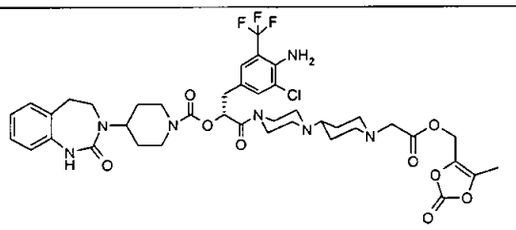
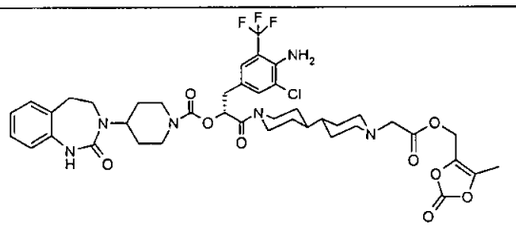
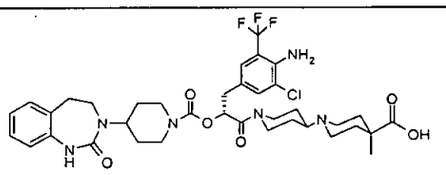
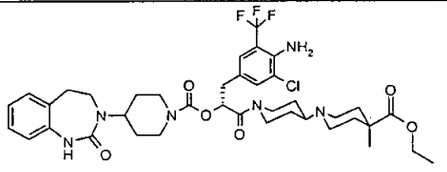
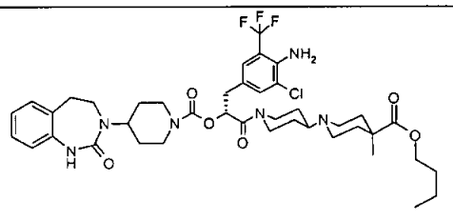
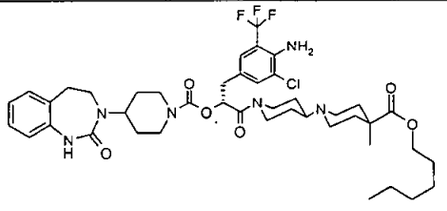
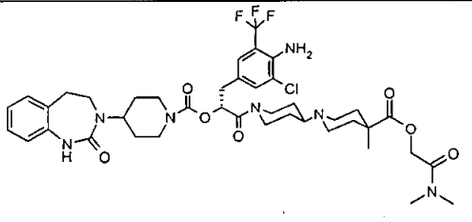
N.º	Estructura
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	

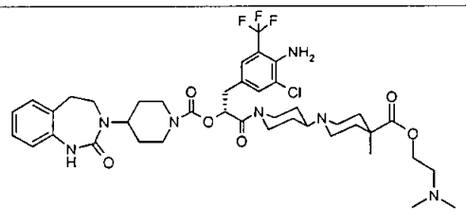
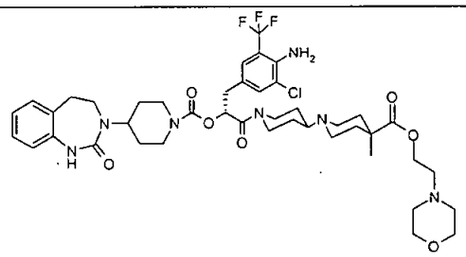
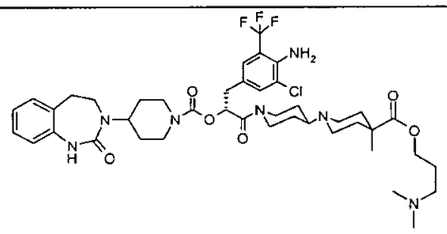
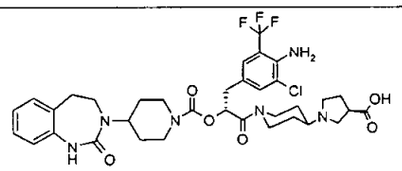
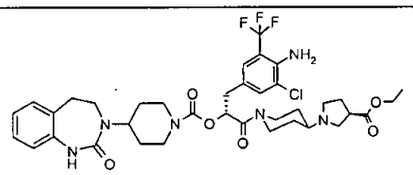
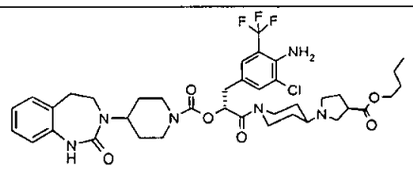
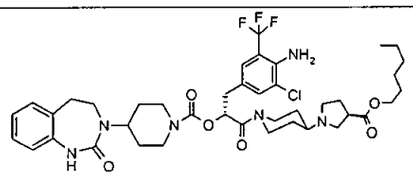
N.º	Estructura
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	

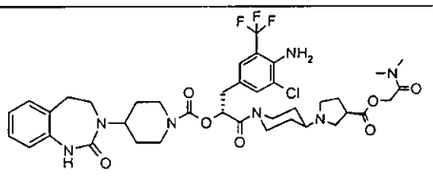
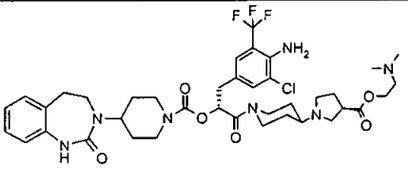
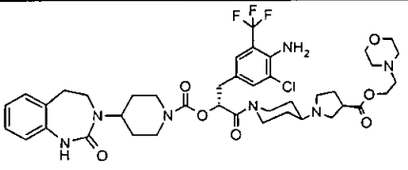
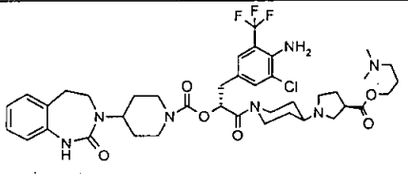
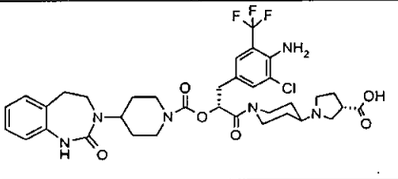
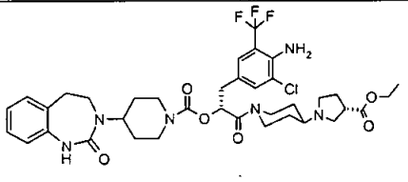
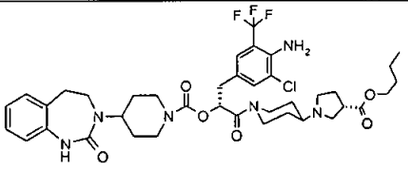
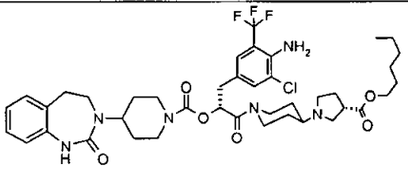
N.º	Estructura
(365)	
(366)	
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	

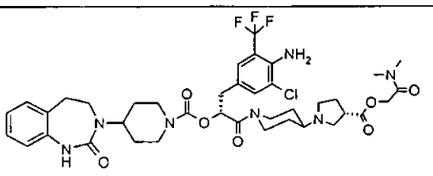
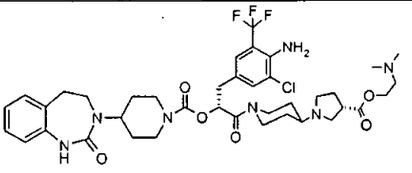
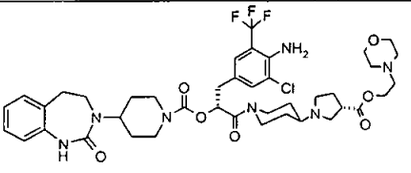
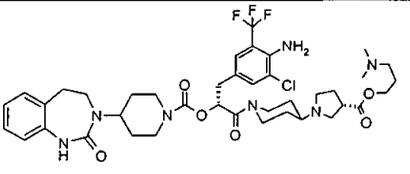
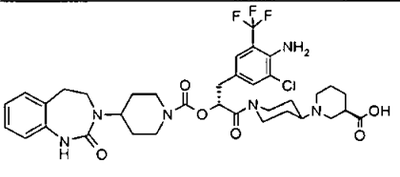
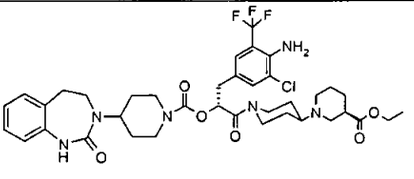
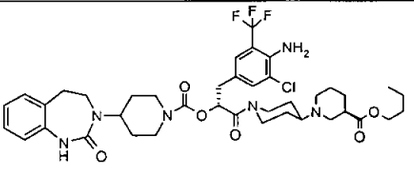
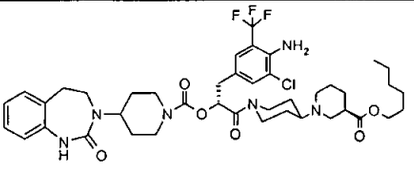
N.º	Estructura
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	

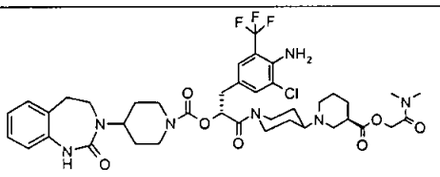
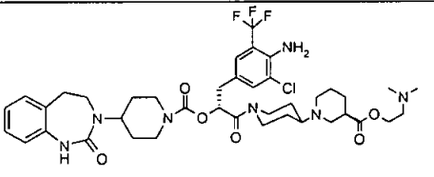
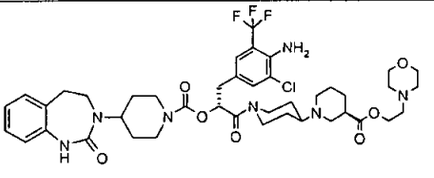
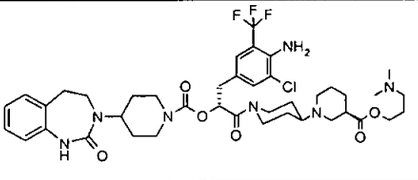
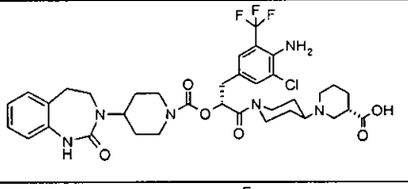
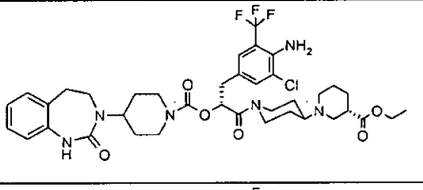
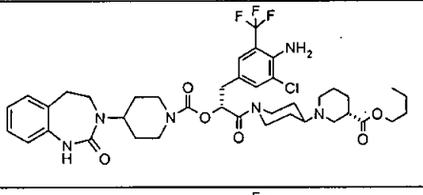
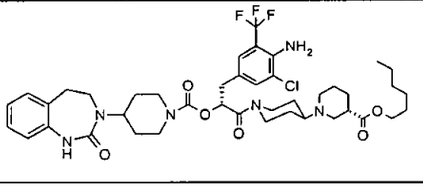
N.º	Estructura
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	
(384)	
(385)	
(386)	
(387)	

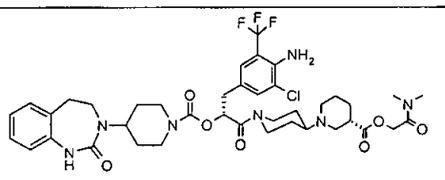
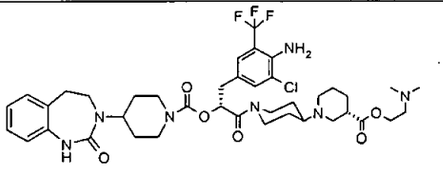
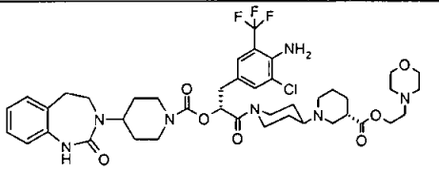
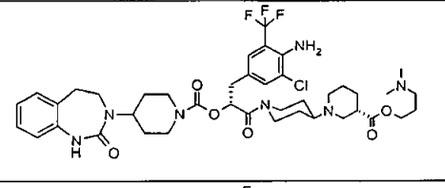
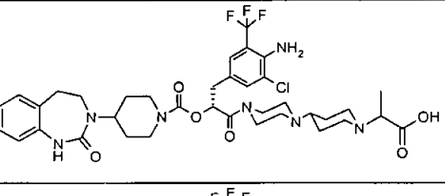
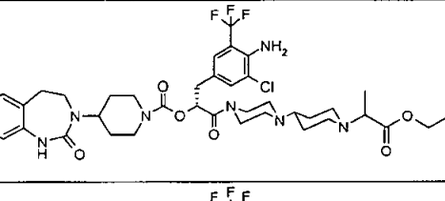
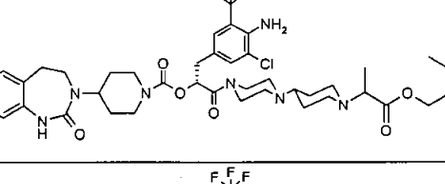
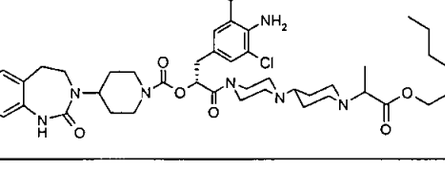
N.º	Estructura
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	
(392)	
(393)	
(394)	

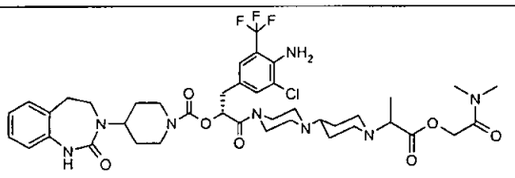
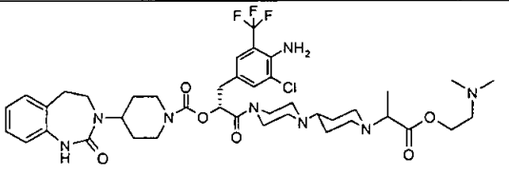
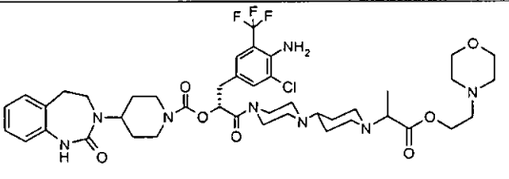
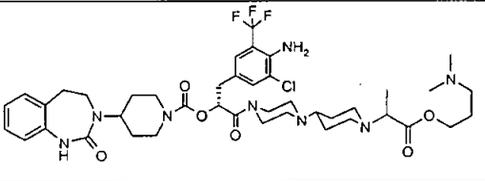
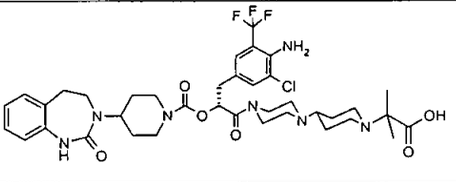
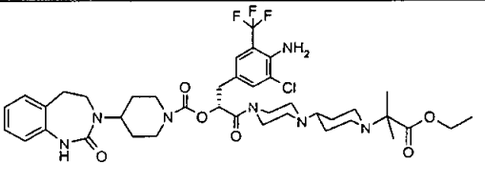
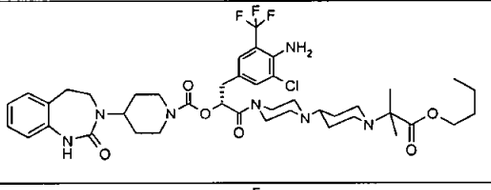
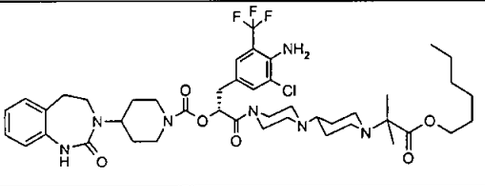
N.º	Estructura
(395)	
(396)	
(397)	
(398)	
(399)	
(400)	
(401)	

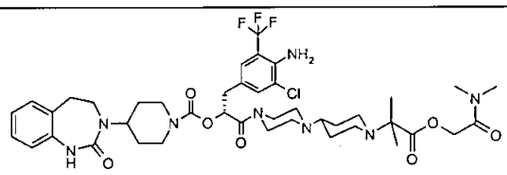
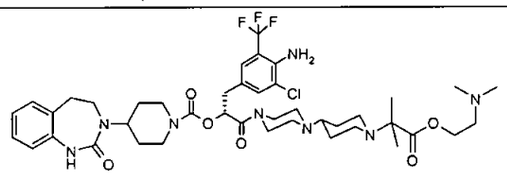
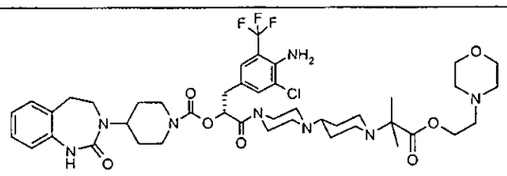
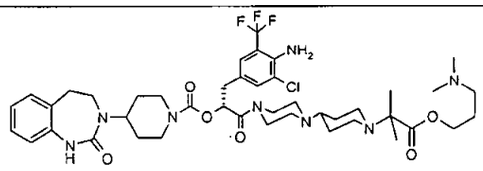
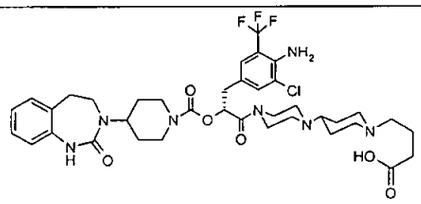
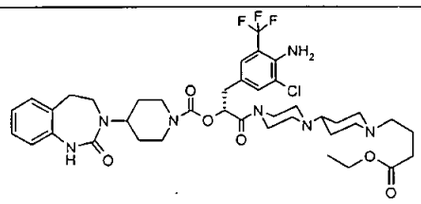
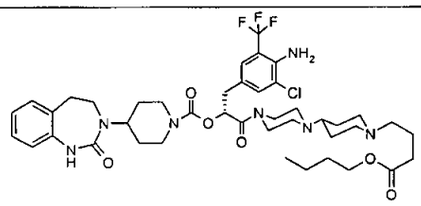
N.º	Estructura
(402)	
(403)	
(404)	
(405)	
(406)	
(407)	
(408)	
(409)	

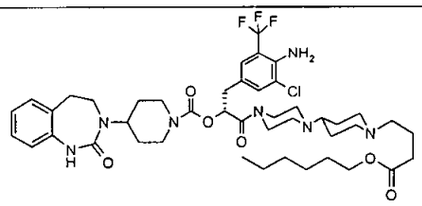
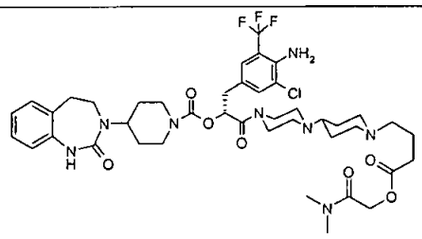
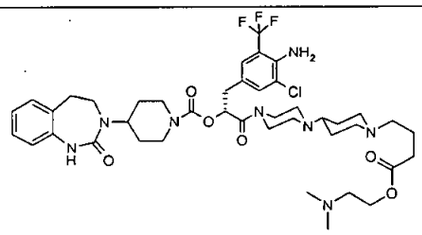
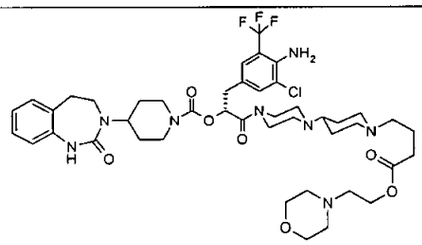
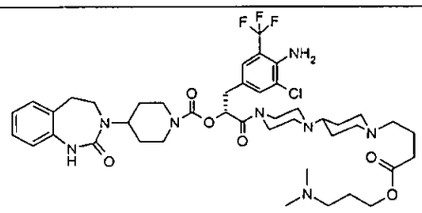
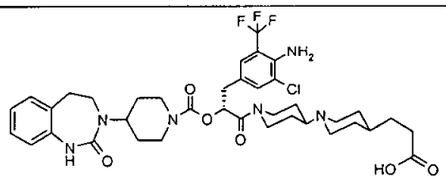
N.º	Estructura
(410)	
(411)	
(412)	
(413)	
(414)	
(415)	
(416)	
(417)	

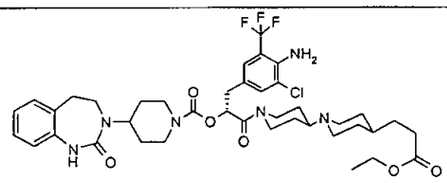
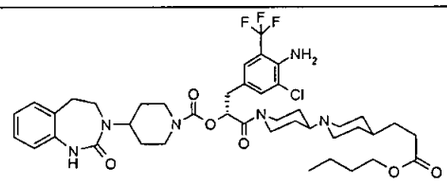
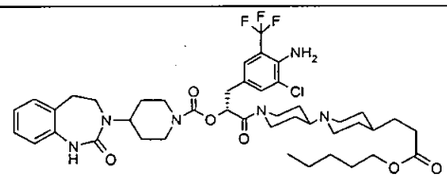
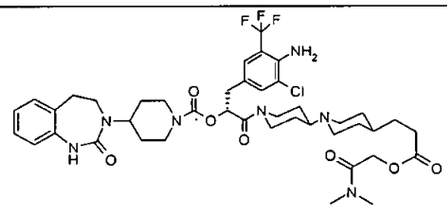
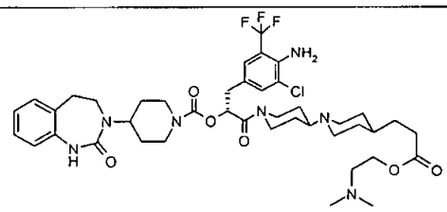
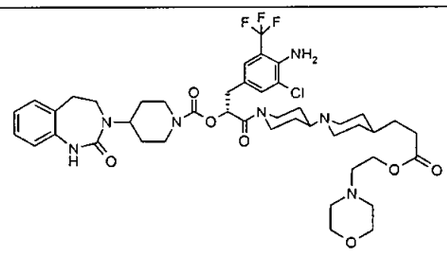
N.º	Estructura
(418)	
(419)	
(420)	
(421)	
(422)	
(423)	
(424)	
(425)	

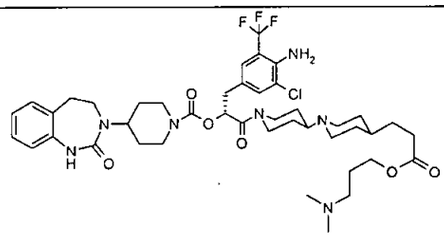
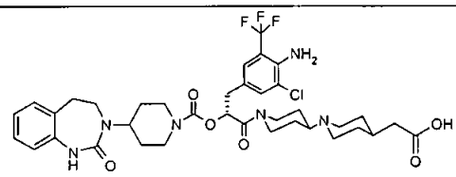
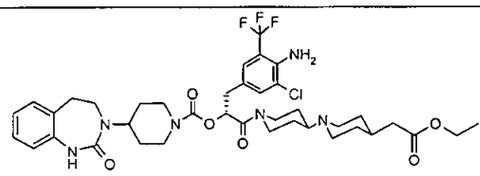
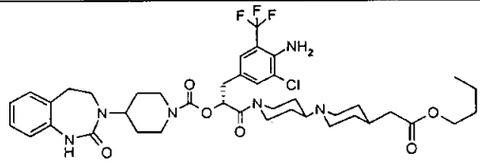
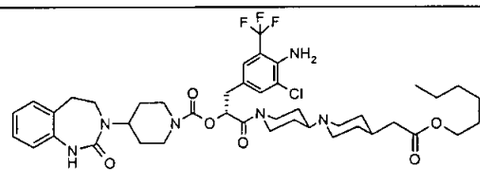
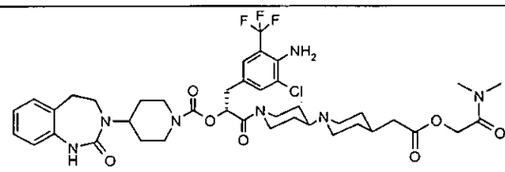
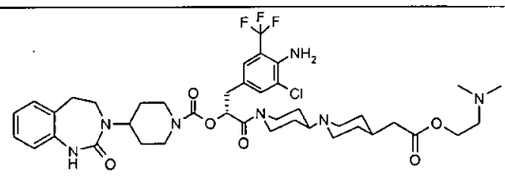
N.º	Estructura
(426)	
(427)	
(428)	
(429)	
(430)	
(431)	
(432)	
(433)	

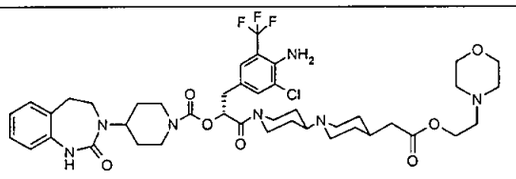
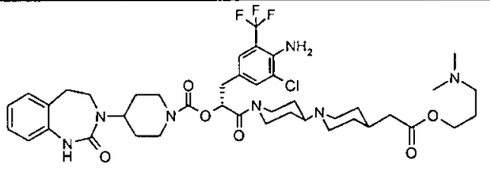
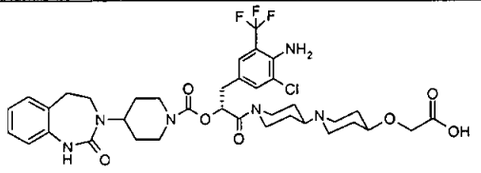
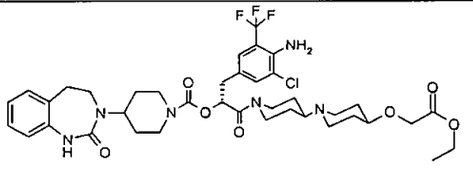
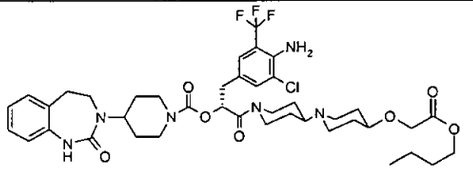
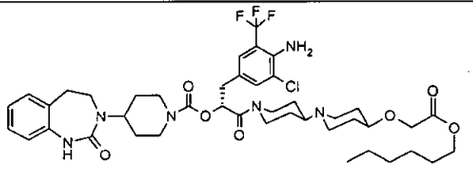
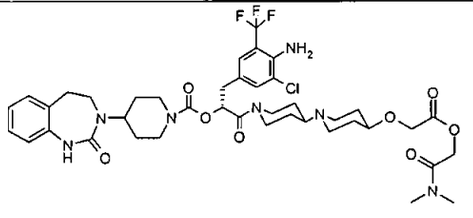
N.º	Estructura
(434)	
(435)	
(436)	
(437)	
(438)	
(439)	
(440)	
(441)	

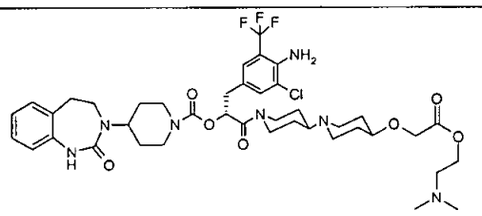
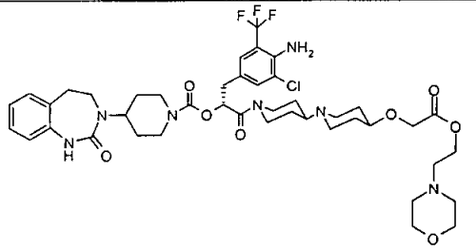
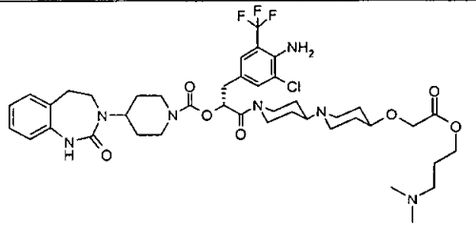
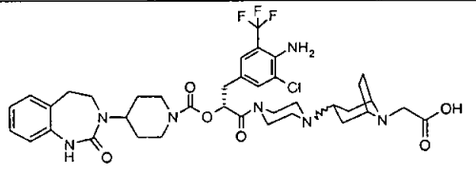
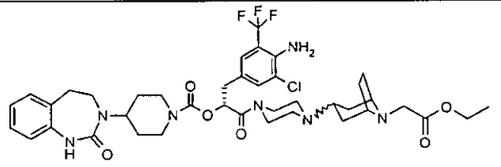
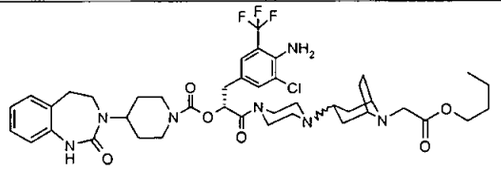
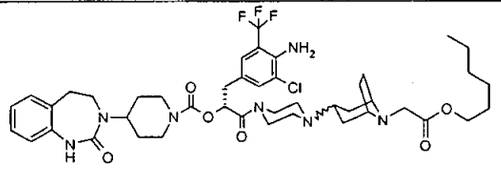
N.º	Estructura
(442)	
(443)	
(444)	
(445)	
(446)	
(447)	
(448)	

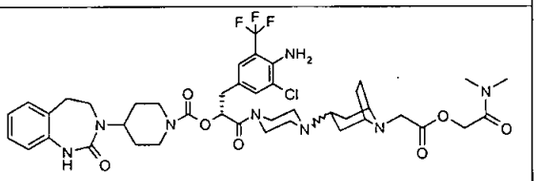
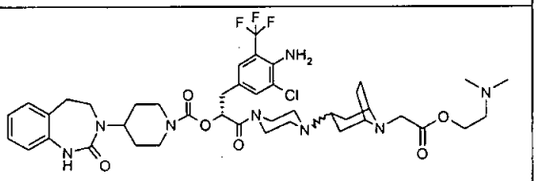
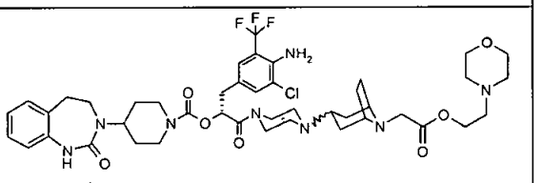
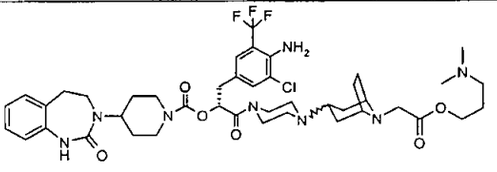
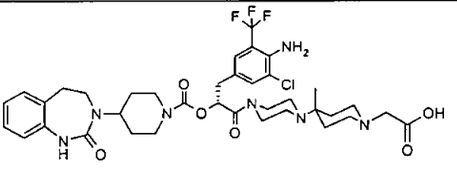
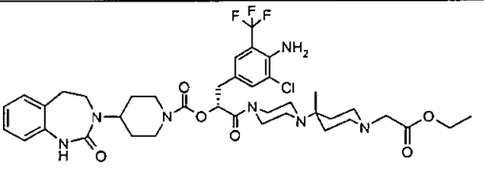
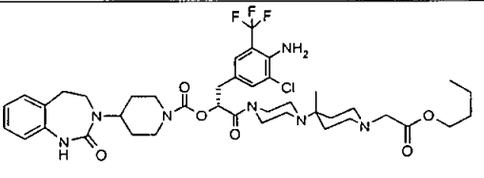
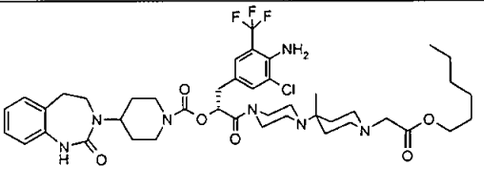
N.º	Estructura
(449)	
(450)	
(451)	
(452)	
(453)	
(454)	

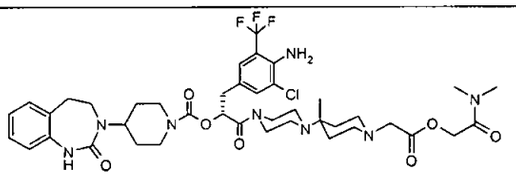
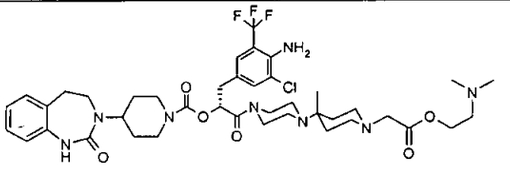
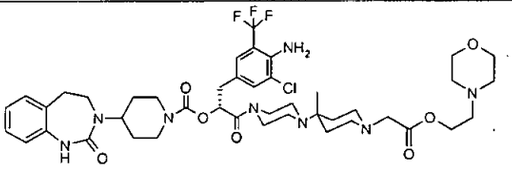
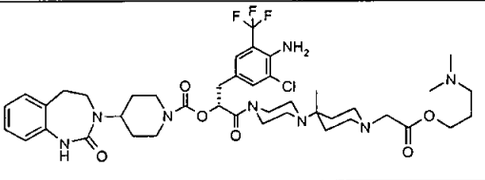
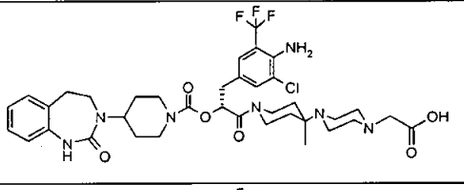
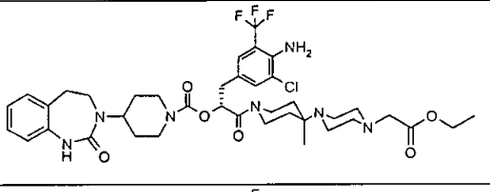
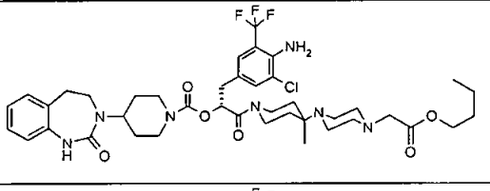
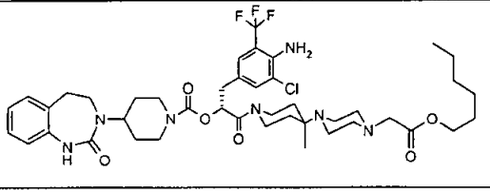
N.º	Estructura
(455)	
(456)	
(457)	
(458)	
(459)	
(460)	

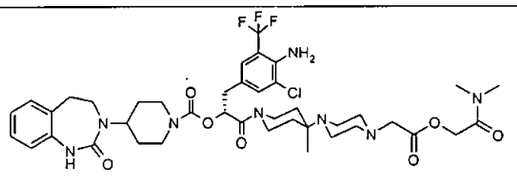
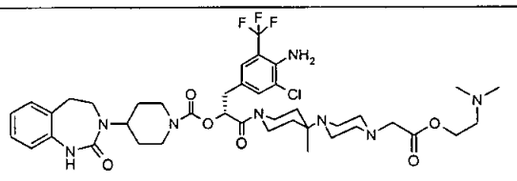
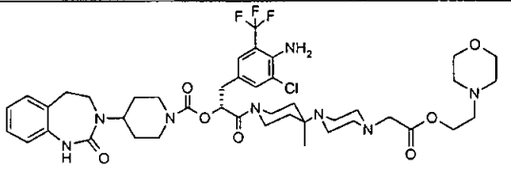
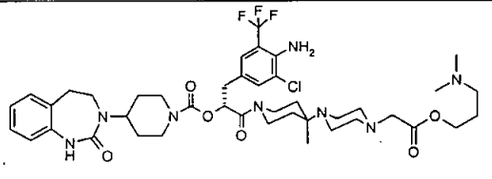
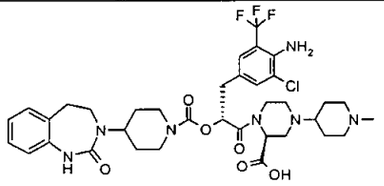
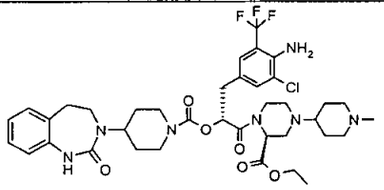
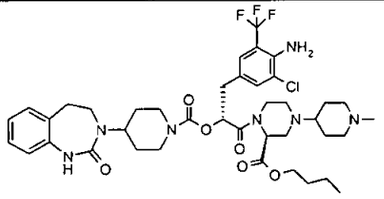
N.º	Estructura
(461)	
(462)	
(463)	
(464)	
(465)	
(466)	
(467)	

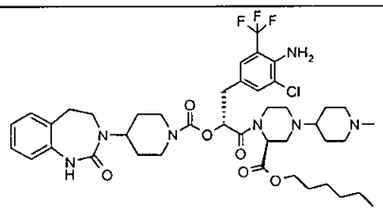
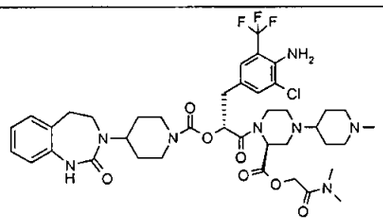
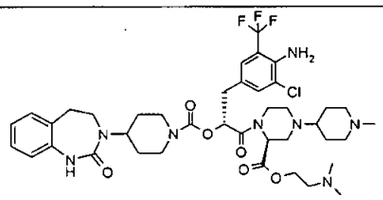
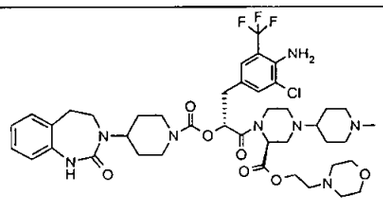
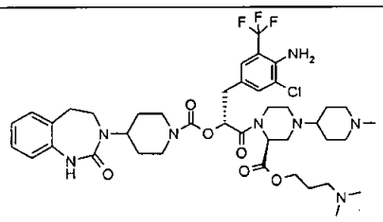
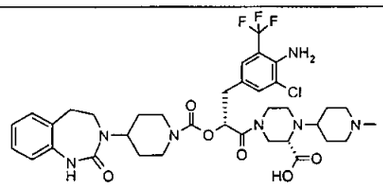
N.º	Estructura
(468)	
(469)	
(470)	
(471)	
(472)	
(473)	
(474)	

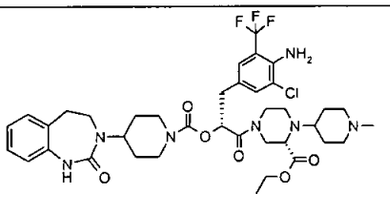
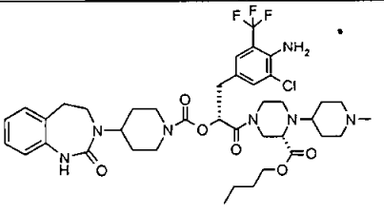
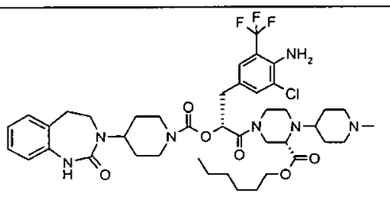
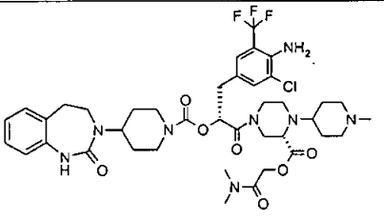
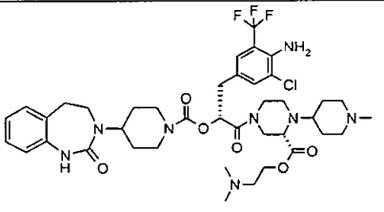
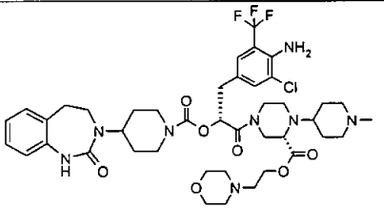
N.º	Estructura
(475)	
(476)	
(477)	
(478)	
(479)	
(480)	
(481)	

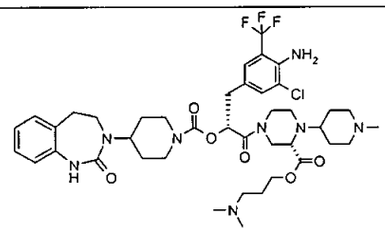
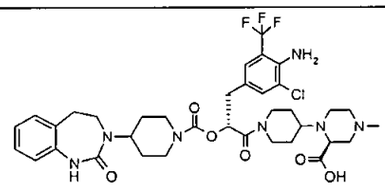
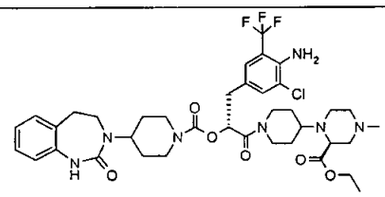
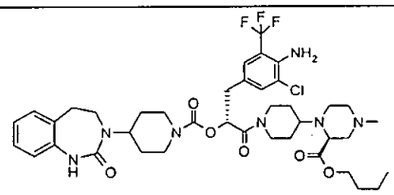
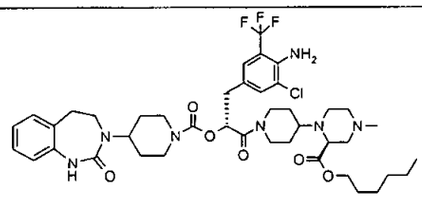
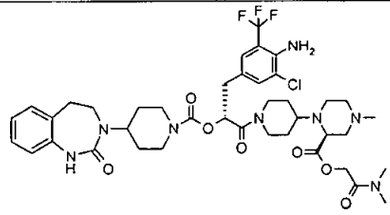
N.º	Estructura
(482)	
(483)	
(484)	
(485)	
(486)	
(487)	
(488)	
(489)	

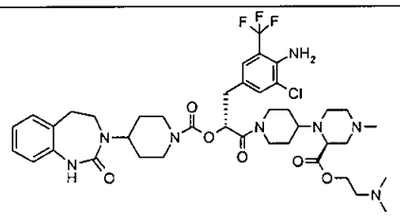
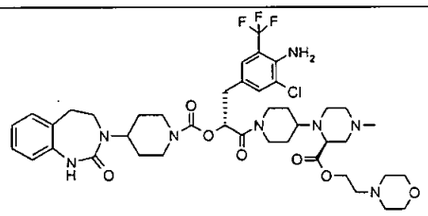
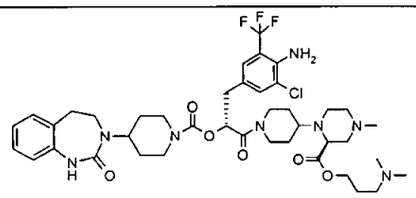
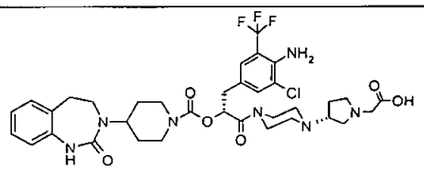
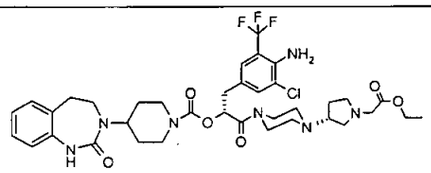
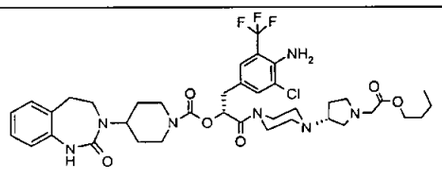
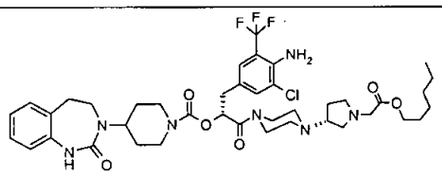
N.º	Estructura
(490)	
(491)	
(492)	
(493)	
(494)	
(495)	
(496)	
(497)	

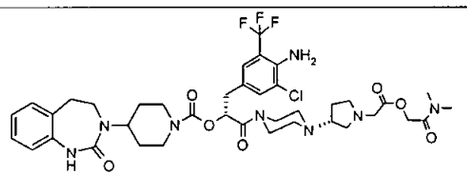
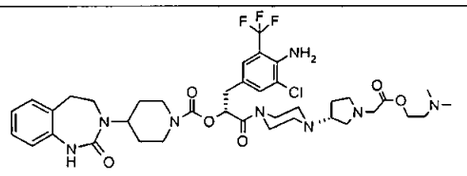
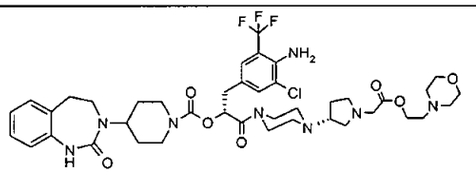
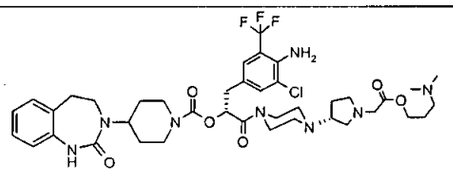
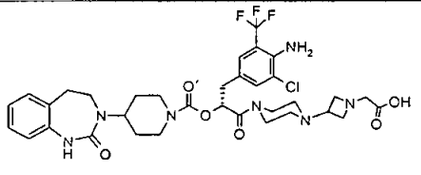
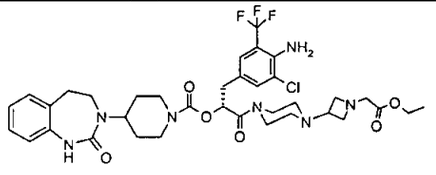
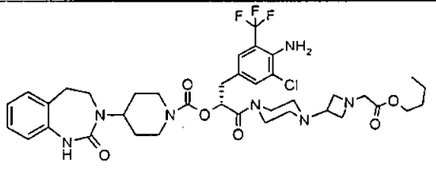
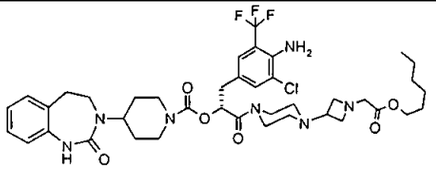
N.º	Estructura
(498)	
(499)	
(500)	
(501)	
(502)	
(503)	
(504)	

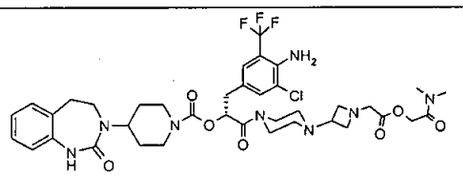
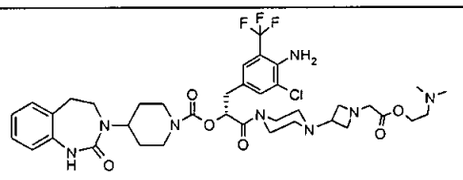
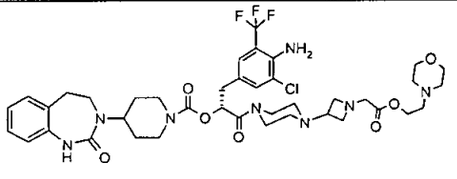
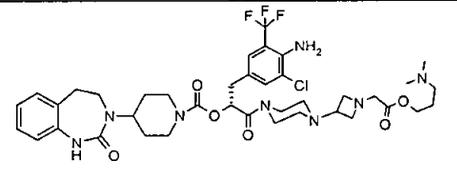
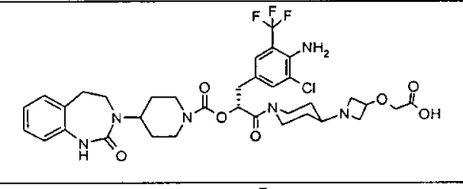
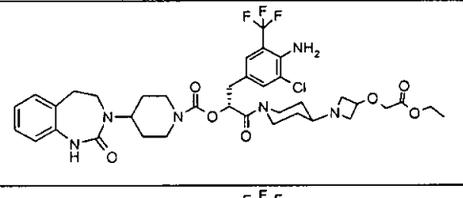
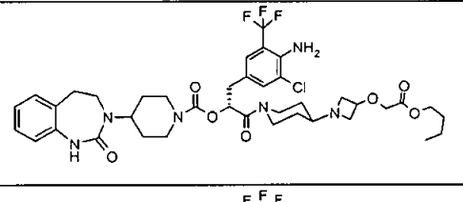
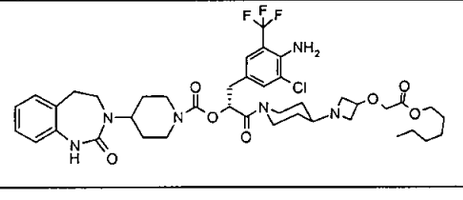
N.º	Estructura
(505)	
(506)	
(507)	
(508)	
(509)	
(510)	

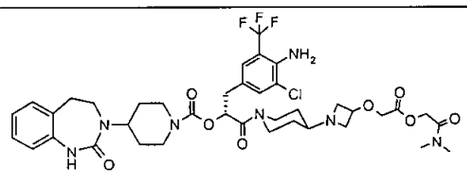
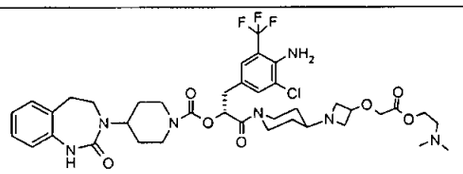
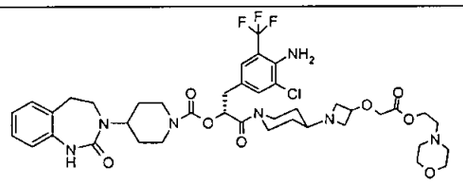
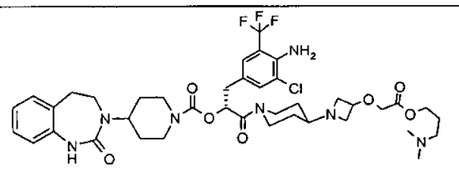
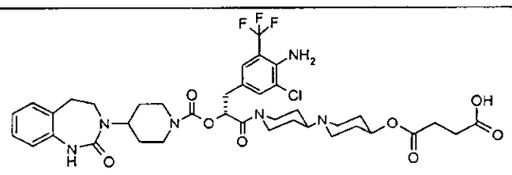
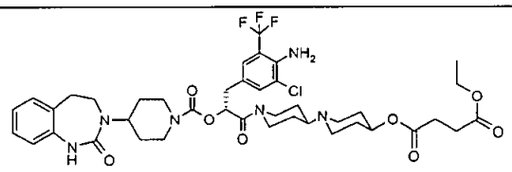
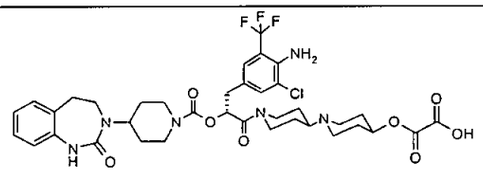
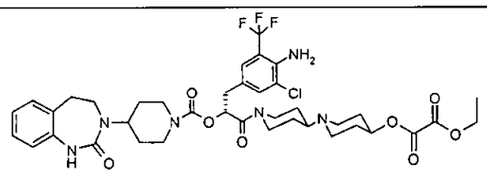
N.º	Estructura
(511)	
(512)	
(513)	
(514)	
(515)	
(516)	

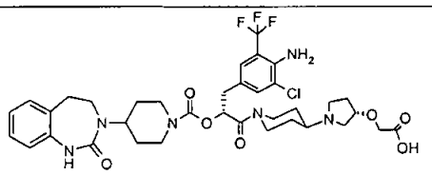
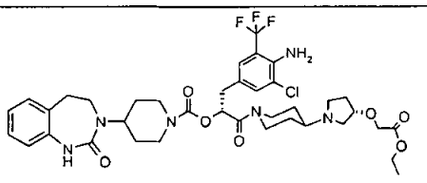
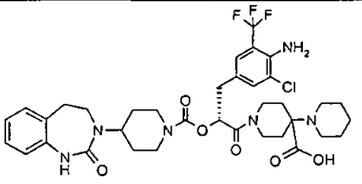
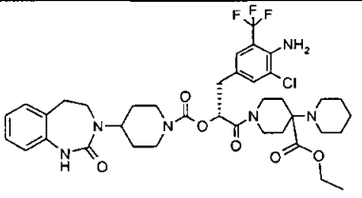
N.º	Estructura
(517)	
(518)	
(519)	
(520)	
(521)	
(522)	

N.º	Estructura
(523)	
(524)	
(525)	
(526)	
(527)	
(528)	
(529)	

N.º	Estructura
(530)	
(531)	
(532)	
(533)	
(534)	
(535)	
(536)	
(537)	

N.º	Estructura
(538)	
(539)	
(540)	
(541)	
(542)	
(543)	
(544)	
(545)	

N.º	Estructura
(546)	
(547)	
(548)	
(549)	
(550)	
(551)	
(552)	
(553)	

N.º	Estructura
(554)	
(555)	
(556)	
(557)	

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.

TÉRMINOS, EXPRESIONES Y DEFINICIONES EMPLEADOS

En la medida que no se indique de otro modo, todos los sustituyentes son independientes uno de otro. Si en un grupo hay, por ejemplo, varios grupos alquilo C_{1-6} como sustituyentes, en el caso de tres sustituyentes alquilo C_{1-6} podría significar, con independencia entre sí, una vez metilo, una vez *n*-propilo y una vez *terc*-butilo.

En el marco de esta solicitud, en la definición de posibles sustituyentes, éstos también pueden representarse en forma de una fórmula estructural. En este caso, en el supuesto de que esté presente, un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente se ha de entender como el punto de enlace al resto de la molécula.

Quedan asimismo abarcados por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, en los cuales uno o varios átomos de

hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno, están intercambiados por deuterio.

Por "alquilo C_{1-3}" (siempre que sean componente de otros radicales) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 3 átomos de carbono, por "alquilo C_{1-6}" grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono y por "alquilo C_{1-8}" grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 8 átomos de carbono. A título de ejemplo se mencionan al respecto: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, hexilo, heptilo y octilo. Dado el caso, para los grupos anteriormente mencionados también se usan las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo comprenden todas las formas isoméricas posibles de los correspondientes radicales. De esta manera, por ejemplo propilo comprende *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo comprende *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc.*-butilo, etc.

Por "alquileno C_{1-3}" (siempre que sean componente de otros radicales) se entienden grupos alquileno ramificados y no ramificados con 1 a 3 átomos de carbono y por "alquileno C_{2-4}" grupos alquileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. En este caso, se mencionan a modo de ejemplo: metileno, etileno, etan-1,1-diilo, propileno, propan-2,2-diilo, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno. Siempre que no se describa otra cosa, las definiciones propileno y butileno comprenden todas las formas isoméricas posibles de la misma cantidad de carbonos. De esta manera, por ejemplo propileno comprende también 1-metiletileno y butileno comprende 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

También se menciona que, en el marco de la presente invención, los términos "alquileno" y "alquilenilo" se usan como sinónimos.

Compuestos de la fórmula general **I** pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos de carácter básico, tales como, p. ej., funciones amino. Por lo tanto, compuestos de la fórmula general **I** pueden presentarse en forma de sales internas, en forma de sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables, tales como, por ejemplo, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, o en forma

de sales con bases farmacéuticamente utilizables, tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o carbonatos, amoniaco, hidróxidos de zinc o de amonio, o aminas orgánicas, tales como, p. ej., dietilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, entre otros.

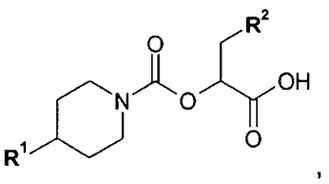
Objeto de la invención son los respectivos compuestos, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros o racematos individuales, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos - tales como, por ejemplo, sales por adición de ácidos con hidrácidos halogenados - por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico - o ácidos orgánicos – tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la fórmula general **I** se preparan según métodos en principio conocidos. Para la preparación de los compuestos de la fórmula general **I** de acuerdo con la invención se han acreditado especialmente los siguientes procedimientos:

(a) para la preparación de compuestos de la fórmula general **I**, en la que todos los radicales están definidos como se menciona al comienzo:

acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula general **V**



,

en donde R^1 y R^2 se definen como se mencionó al inicio, con una amina de la fórmula general **VI**

H-R^3-R^4,

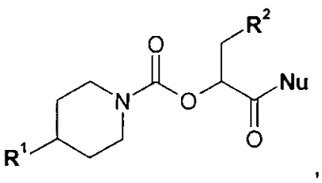
en la que R^3 y R^4 están definidos como al comienzo, efectuándose el enlace a través del *átomo de nitrógeno* de R^3.

Antes de llevar a cabo la reacción, en los radicales de la amina de la fórmula H-R^3-R^4 funciones ácido carboxílico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi, eventualmente presentes, pueden protegerse mediante radicales protectores usuales, y radicales protectores eventualmente utilizados pueden separarse de nuevo, después de realizada la reacción, según métodos habituales para el experto en la materia.

El acoplamiento se lleva a cabo, preferiblemente, 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, hexa-fluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*,*N*-*N*',*N*'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*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 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°C y +30°C, preferiblemente entre -20°C y +25°C. En la medida en que sea necesario, como base auxiliar adicional se prefiere *N*-etildiisopropilamina (base de Hünig).

Como otro procedimiento de acoplamiento para la síntesis de compuestos de la fórmula general **I** se emplea el denominado "procedimiento del anhídrido" (véase, también: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", editorial Springer 1988, págs. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", editorial Springer 1984, págs. 21-27). Se prefiere el "procedimiento del anhídrido mixto" en la variante según Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), en el que, al usar éster isobutílico del ácido clorocarboxílico en presencia de bases como 4-metilmorfolina o 4-etilmorfolina, se obtiene el anhídrido mixto a partir del ácido carboxílico por acoplar de la fórmula general **V** y el éster monoisobutílico del ácido carbónico. La preparación de este anhídrido mixto y el acoplamiento con las aminas de la fórmula general **VI** se realiza en un procedimiento en un solo recipiente usando los disolventes antes mencionados y a temperaturas de entre –20 °C y +25 °C, con preferencia de entre 0 °C y +25 °C.

(b) para la preparación de compuestos de la fórmula general **I**, en la que todos los radicales están definidos como se menciona al comienzo:
acoplamiento de un compuesto de la fórmula general **VII**



en donde R^1 y R^2 se definen como se mencionó al inicio y **Nu** es un grupo de salida, por ejemplo un átomo de halógeno, como el átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo alquilsulfoniloxi con 1 a 10 átomos de carbono en la parte alquilo, un grupo fenilsulfoniloxi o naftilsulfoniloxi eventualmente mono-, di- o trisustituido con átomos de cloro o bromo, grupos metilo o nitro, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, un grupo 1*H*-imidazol-1-ilo-, un grupo 1*H*-pirazol-1-ilo-, un grupo 1*H*-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*-benzotriazol-1-iloxi- o azida eventualmente sustituidos con uno o dos grupos metilo en la estructura del carbono, con una amina de la fórmula general **VI**

H-R^3-R^4,

en la que todos los radicales están definidos como se menciona al comienzo, y en donde el enlace se efectúa a través del átomo de nitrógeno de la amina R^3.

Antes de llevar a cabo la reacción, en los radicales de la amina de la fórmula general **VI** se pueden proteger las funciones ácido carboxílico, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi, eventualmente presentes, mediante radicales protectores usuales, y los radicales protectores eventualmente utilizados pueden separarse de nuevo, después de realizada la reacción, según métodos habituales para el experto en la materia.

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, preferiblemente, 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, en calidad de disolventes, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metil-pirrolidona o mezclas de los mismos; si como bases auxiliares se utilizan hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o acetatos de metales alcalinos, se puede añadir a la mezcla de reacción también agua en calidad de codisolvente.

Los nuevos compuestos de la fórmula general **I** de acuerdo con la invención contienen uno o varios centros de quiralidad. Por ejemplo, si están presentes dos centros de quiralidad, entonces los compuestos se manifiestan en forma de dos pares de antípodas diastereoisómeros. La invención abarca los isómeros individuales, al igual que 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, las cuales 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 con una base ópticamente activa, por ejemplo con (*R*)-(+)-1-feniletilamina, (*S*)-(−)-1-feniletilamina o (*S*)-brucina.

Según un procedimiento usual para la separación de isómeros, se hace reaccionar el racemato de un compuesto de la fórmula general **I** con uno de los ácidos o bases ópticamente activos indicados con anterioridad en cantidad equimolar en un disolvente y se separan las sales ópticamente activas, diastereoisoméricas cristales obtenidas aprovechando su distinta 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

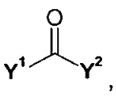
adecuado, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido o ácido metanosulfónico acuoso y, con ello, se obtiene el correspondiente compuesto libre en la forma (+) o (-).

En cada caso sólo el enantiómero (*R*) o (*S*) o una mezcla de dos compuestos diastereoisómeros ópticamente activos, que caen bajo la fórmula general **I** se obtiene también llevando a cabo las síntesis arriba descritas en cada caso con uno de los componentes de la reacción con configuración (*R*) o (*S*) adecuados.

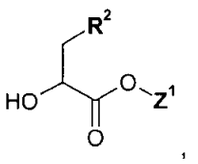
Los ácidos hidrocarboxílicos requeridos como compuestos de partida de la fórmula general **V** se pueden obtener por reacción de piperidinas de la fórmula general **VIII**



en la que R^1 se define como se mencionó al inicio, con derivados de ácido carbónico de la fórmula general **IX**



en la que Y^1 e Y^2 son grupos nucleófugos que pueden ser iguales o diferentes, con preferencia el átomo de cloro, el grupo *p*-nitrofenoxi o triclorometoxi,
y con compuestos de la fórmula general **X**



en la que R^2 se define como se mencionó al inicio y Z^1 es un grupo protector para un grupo carboxi, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo bencilo eventualmente sustituido, en donde los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y el grupo bencilo puede ser sustituido con uno o dos grupos metoxi.

Se prefiere para Z^1 el grupo metilo, etilo, *terc.*-butilo o bencilo. Antes de realizar la reacción, en el radical R^2 de un compuesto de la fórmula (VI) pueden estar protegidas las funciones hidroxi eventualmente existentes por medio de radicales de protección habituales y los radicales de protección eventualmente existentes se pueden volver a separar por realización de la reacción de acuerdo con métodos usuales para el especialista.

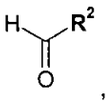
En una primera etapa, se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general **VIII** en un disolvente, por ejemplo, en diclorometano, THF, piridina o sus mezclas, a una temperatura de entre -20 °C a 50 °C en presencia de una base, por

ejemplo, trietilamina, piridina o etildiisopropilamina, con los derivados de ácido carbónico de la fórmula general **IX**. La etapa intermedia, que resulta de ello, se puede purificar o se puede hacer reaccionar ulteriormente sin purificación.

La reacción de estas etapas intermedias con compuestos de la fórmula general **X** se realiza asimismo en uno de los disolventes antes mencionados, y a las temperaturas antes mencionadas, en presencia de una base, como trietilamina o piridina, con la adición de un reactivo de activación o sin él, como por ejemplo 4-dimetilaminopiridina. Para la activación se pueden desprotonar los compuestos de la fórmula general **X** también por medio de un hidruro metálico como, por ejemplo, NaH o KH, pudiendo renunciar en este caso a la presencia de la base o del reactivo de activación.

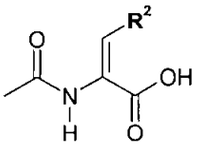
Los compuestos de partida de la fórmula **VIII** y **IX** se pueden comprar, son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía.

Un acceso a compuestos de la fórmula general **X** radica en la reacción de aldehídos de la fórmula general **XI**

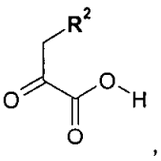


en la que R^2 está definido como se menciona al comienzo, con *N*-acetilglicina en acetanhídrido como disolvente en presencia de acetato de metal alcalino, preferiblemente acetato de sodio o potasio, a una temperatura adecuada, preferiblemente a 80 hasta 130°C.

Las azolactonas primarias se hidrolizan sin aislamiento en los compuestos de la fórmula general **XII**

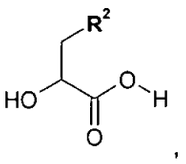


en la que R^2 está definido como se menciona al comienzo. Por ulterior reacción en presencia de ácidos minerales acuosos tales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, fosfórico o clorhídrico, pero preferentemente de ácido clorhídrico, se obtienen compuestos de la fórmula general **XIII**



en la que **R^2** está definido como se menciona al comienzo.

Éstos se transforman luego con apropiados agentes de reducción en los compuestos de la fórmula general **XIV**



en la que R^2 está definido como se menciona al comienzo.

Como agentes reductores se pueden utilizar borhidruros de metales alcalinos, tales como borhidruro de sodio o potasio. Otros agentes reductores los representan clorodialquilboranos, tal como clorodiciclohexilborano. Se si utilizan clorodialquilboranos quirales tales como, por ejemplo, B-clorodiisopinocanfenilborano, los compuestos de la fórmula general **XIV** se pueden aislar en forma enantioméricamente pura. La ulterior reacción de compuestos de la fórmula general **XIV** en compuestos de la fórmula general **X** se realiza en un medio alcohólico, con preferencia en metanol o etanol, en presencia de un ácido apropiado como ácido clorhídrico. La reacción se puede efectuar, alternativamente, mediante reacción en disolventes alcohólicos, preferiblemente metanol, con cloruro de tionilo.

Todos los compuestos de la fórmula general **I**, que contienen funciones amino, hidroxi o hidroxicarbonilo, primarias o secundarias, 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-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 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-metilpropoxicarbonilo, 2-metilpropoxicarbonilo 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 pueden transformarse, en la medida en que contengan funciones de carácter básico adecuadas, en particular para aplicaciones farmacéuticas en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, se pueden convertir los nuevos compuestos de la fórmula I, en caso de que contengan una función de ácido carboxílico, en sus sales por adición con bases inorgánicas u orgánicas, en especial para el uso farmacéutico en sus sales por adición fisiológicamente tolerables. 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 compuestos de la fórmula general I posean sólo un elemento de quiralidad. Sin embargo, la solicitud abarca también a los pares de antípodas diastereoisómeros individuales o sus mezclas, que se presentan cuando exista más de un elemento de quiralidad en los compuestos de la fórmula general I, así como a los enantiómeros ópticamente activos individuales, a base de los cuales se componen los mencionados racematos.

Quedan asimismo abarcados por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, en los cuales 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 remontan 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 descritos en lo que sigue 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 resuspender en 20 ml de "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 tampón 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 no lineal de la curva sustentada por ordenador.

Los compuestos mencionados al principio muestran en el ensayo descrito valores de IC_{50} de ≤ 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. Después de la adición de CGRP (10 µl) en calidad de agonista en concentraciones crecientes (10^{-11} a 10^{-6} M) o, adicionalmente, de sustancia en 3 a 4 concentraciones diferentes se incuba de nuevo durante 15 minutos.

A continuación, 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.

SECTORES DE INDICACIÓN

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles se adecuan, por consiguiente, para el tratamiento agudo y preventivo de dolores de cabeza, en particular migraña, dolor de cabeza en racimo, así como dolores de cabeza por tensión. Además, los compuestos de acuerdo con la invención influyen positivamente, también sobre las siguientes enfermedades:

Diabetes mellitus no dependiente de insulina ("NIDDM" - siglas en inglés), enfermedades cardiovasculares, tolerancia a la morfina, diarreas condicionadas por la toxina de Clostridium, enfermedades de la piel, en particular lesiones de la piel térmicas y condicionadas por la radiación, incluidas quemaduras solares, líquenes, prurigo, toxidermias pruriginosas, así como prurito grave, enfermedades inflamatorias, p. ej. enfermedades inflamatorias de las articulaciones (osteoartritis, artritis

reumatoide, artritis neurógena), reumatismo de las partes blandas generalizado (fibromialgia), inflamaciones neurógenas de la mucosa oral, enfermedades inflamatorias de los pulmones, rinitis alérgica, asma, EPOC, enfermedades que van acompañadas de un ensanchamiento excesivo de los vasos y de una irrigación sanguínea de los tejidos reducida condicionada por lo anterior, p. ej. choque y sepsis, enfermedades dolorosas crónicas, tales como, p. ej., neuropatías diabéticas, neuropatías inducidas por quimioterapias, neuropatías inducidas por VIH, neuropatías posherpéticas, neuropatías inducidas por un trauma de los tejidos, neuralgias trigeminales, disfunciones temporomandibulares, SDRC (síndrome del dolor regional complejo), dolores de espalda, y enfermedades viscerales, tales como, p. ej., síndrome del intestino irritable (IBS - siglas en inglés), síndrome del intestino inflamatorio. Además de ello, los compuestos de acuerdo con la invención muestran un efecto de alivio de estados de dolor en general.

La sintomatología de sofocos, provocados por un ensanchamiento de los vasos y un caudal de sangre elevado, de mujeres deficientes en estrógenos, así como pacientes de carcinoma de próstata tratados con hormonas y de castrados se ve favorablemente afectada de forma preventiva y de terapia aguda por los antagonistas de CGRP de la presente aplicación, distinguiéndose esta intervención terapéutica antes de la sustitución hormonal por una escasez en efectos secundarios.

Con preferencia, los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento agudo y preventivo de migraña y dolor de cabeza en racimo, para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS) y para el tratamiento preventivo y terapéutico agudo de sofocaciones en mujeres con deficiencia de estrógenos.

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 hormonal 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.

CGRP es liberado por los nervios sensoriales, por ejemplo, por el nervio trigémino, que inerva una parte de la piel del rostro. Ya se ha mostrado que la excitación del ganglio trigeminal en el hombre lleva a un aumento del nivel de CGRP en plasma y provoca enrojecimiento de la cara ([4]: P. J. Goadsby et al., Annals of Neurology, Vol. 23, N.º 2, 1988, 193-196,).

Para detectar que, con ayuda de antagonistas de CGRP de la fórmula general I se pueden tratar exitosamente las sofocaciones, se produjo una gran liberación de CGRP endógeno en marmosets por estimulación del ganglio trigeminal, lo cual condujo a una mayor circulación de los vasos de la piel. La eficacia se caracterizó por determinación de aquellas dosis aplicadas i.v., que redujeron la mayor circulación de la piel de la cara provocada por CGRP endógeno en un 50%. En la patente europea EP 1 207 884 B1 se revela una descripción detallada del método.

Los antagonistas de CGRP según la invención también son activos en un modelo de dolores viscerales en roedores. En este modelo, se logra una hipersensibilidad del sistema visceral por excitación del intestino por medio de instilación de sustancias químicas tales como, por ejemplo, butirato, ácido trinitrobencensulfónico o ácido acético. La hipersensibilidad del intestino se calcula, por ejemplo, a través de la cantidad de contracciones abdominales. Éstas se producen después de la dilatación de un balón introducido en el abdomen y son mayores en un intestino hipersensible (Bourdu et al., Gastroenterology 2005, 128, 1996-2008; Diop et al., J. Phamacol. Exp. Ther. 2002, 302, 1013-1022; Plourde et al. Am. J. Physiol. 1997, 273, G191-G196).

Como las sustancias revierten la hipersensibilidad del abdomen en el modelo descrito, los antagonistas de CGRP según la invención pueden utilizarse para el tratamiento de IBS (irritable bowel syndrome, síndrome de intestino irritable).

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención como valiosos adyuvantes para la producción y purificación de anticuerpos (cromatografía de afinidad), así como, después de un marcaje radiactivo adecuado, por ejemplo mediante titulación de precursores adecuados, por ejemplo por hidrogenación catalítica con tritio o reemplazo de átomos de halógeno por tritio, en ensayos RIA y ELISA y como adyuvantes diagnósticos o analíticos en la investigación de neurotransmisores.

COMBINACIONES

Como parejas de combinación se mencionan clases de principios activos imaginables, por ejemplo, antieméticos, proquinéticos, neurolépticos, antidepresivos,

antagonistas de neuroquinina, anticonvulsivantes, antagonistas de receptor de histamina H1, β-bloqueantes, α-agonistas y α-antagonistas, ergotalcaloides, analgésicos débiles, antiflogísticos no esteroides, corticosteroides, antagonistas de calcio, agonistas de 5-$HT_{1B/1D}$ u otros agentes antimigrañosos, que se pueden elaborar junto con uno o varios excipientes y/o diluyentes usuales inertes, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, azúcar 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 graso como grasa dura o sus mezclas apropiadas, en preparaciones galénicas usuales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, aerosoles de dosificación o supositorios.

Para las combinaciones arriba mencionadas entran en consideración, por consiguiente, como otras sustancias activas, por ejemplo los antiflogísticos no esteroides aceclofenac, acemetacina, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno (paracetamol), azatioprina, diclofenac, diflunisal, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, leflunomida, lornoxicam, ácido mefenámico, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, zomepirac o sus sales farmacéuticamente compatibles, así como meloxicam y otros inhibidores de COX2 selectivos, tales como, por ejemplo, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y celecoxib, así como sustancias que inhiben etapas tempranas o posteriores en la síntesis de prostaglandinas o receptores de prostaglandinas, tales como, p. ej., antagonistas del receptor EP2 y antagonistas del receptor IP.

Además, pueden utilizarse ergotamina, dihidroergotamina, metoclopramida, domperidona, difenhidramina, ciclizina, prometazina, cloropromazina, vigabatrina, timolol, isomethepteno, pizotifeno, botox, gabapentina, pregabalina, duloxetina, topiramat, riboflavina, montelukast, lisinopril, micardis, procloroperazina, dexametasona, flunarizina, dextropropoxifeno, meperidina, metoprolol, propranolol, nadolol, atenolol, clonidina, indoramina, carbamazepina, fenitoína, valproato, amitriptilina, imipramina, venlafaxina, lidocaína o diltiazem y otros agonistas de 5-$HT_{1B/1D}$, tales como, p. ej., almotriptan, avitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan y zolmitriptan.

Además, se pueden administrar antagonistas de CGRP con antagonistas del receptor vainilloide, como por ejemplo antagonistas VR-1, antagonistas de receptor de glutamato como, por ejemplo, antagonistas de receptor mGlu5, antagonistas de receptor mGlu1, antagonistas de receptor iGlu5, antagonistas de receptor AMPA,

bloqueantes de receptor de purina como, por ejemplo, antagonistas P2X3, inhibidores de NO-sintetasa como, por ejemplo, inhibidores iNOS, bloqueantes del canal de calcio como, por ejemplo, bloqueantes de tipo PQ, bloqueantes de tipo N, abridores del canal de potasio como, por ejemplo, abridores del canal de KCNQ, bloqueantes del canal de sodio como, por ejemplo, bloqueantes del canal de PN3, antagonistas de receptor NMDA, antagonistas del canal iónico sensor de ácidos como, por ejemplo, antagonistas ASIC3, antagonistas de receptor de bradiquinina como, por ejemplo, antagonistas de receptor B1, agonistas de receptor de canabinoides como, por ejemplo agonistas CB2, agonistas CB1, agonistas de receptor de somatostatina como, por ejemplo, agonistas de receptor sst2.

La dosis para estas sustancias activas asciende en este caso, convenientemente, a 1/5 de la dosificación más baja habitualmente aconsejada hasta 1/1 de la dosificación normalmente aconsejada, es decir por ejemplo 20 a 100 mg de sumatriptan.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención pueden administrarse solos o, eventualmente, en combinación con otras sustancias activas para el tratamiento de la migraña, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intrarrectal, intranasal, por inhalación, tópica, transdérmica u oral, siendo adecuadas para la inhalación en particular formulaciones de aerosol. Las combinaciones se pueden administrar de forma simultánea o secuencialmente.

Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, zumos, emulsiones o polvos o aerosoles de inhalación. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1 a 90 % en peso, preferiblemente 0,5 a 50 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación precedentemente indicado.

La administración oral puede efectuarse en forma de un comprimido, en forma de polvo, en forma de polvo en una cápsula (p. ej. cápsula de gelatina dura), en forma de solución o suspensión. En el caso de una administración por inhalación, la combinación de sustancias activas puede efectuarse en forma de polvo, en forma de solución acuosa o acuosa-etanólica o mediante una formulación de gases propelentes. Por lo tanto, se prefieren formulaciones farmacéuticas caracterizadas por el contenido en uno o varios compuestos de la fórmula I conforme a las formas de realización preferidas anteriores.

Se prefiere especialmente administrar los compuestos de la fórmula I por vía oral, siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcladura de la o las sustancias activas con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir un efecto de depósito, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, la envuelta de la gragea, para conseguir un efecto de depósito, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados antes en el caso de los comprimidos.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, Glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p. ej., sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como *p*-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas con contenido en una o varias sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con los excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo),

alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), sustancias de soporte, tales como, p. ej., harinas de piedra naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), harinas de piedra sintéticas (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

En el caso de la aplicación oral, los comprimidos también pueden contener, naturalmente, además de los excipientes mencionados, aditivos como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden utilizar también lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, a excepción de los coadyuvantes arriba mencionados, pueden mezclarse con diferentes mejoradores del sabor o sustancias colorantes.

Se prefiere asimismo administrar los compuestos de la fórmula I por inhalación, siendo especialmente preferido efectuar la administración una o dos veces al día. Para ello, los compuestos de la fórmula I se ponen a disposición en formas de administración inhalables. Como formas de administración inhalables entran en consideración polvos de inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gases propelentes o soluciones de inhalación exentas de gases propelentes, los cuales se presentan eventualmente en mezcla con coadyuvantes habituales, fisiológicamente compatibles.

En el marco de la presente invención, por la expresión soluciones de inhalación exentas de gases propelentes quedan abarcados también concentrados o soluciones de inhalación estériles, listas para ser usadas. Las formas farmacéuticas que pueden utilizarse en el marco de la presente invención se describen detalladamente en la siguiente parte de la descripción.

Polvos de inhalación

Si los compuestos de la fórmula I están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para la preparación de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden pasar a emplearse los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

En especial se utilizan mono- o disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, la lactosa llega a ser especialmente preferida, utilizándose de manera sumamente preferida la lactosa monohidrato como coadyuvante. Del estado de la técnica se conocen procedimientos para la preparación de los polvos para inhalación según la invención por trituración y micronización, así como por posterior mezcla de los componentes.

Aerosoles de inhalación con contenido en gases propelentes

Los aerosoles de inhalación con contenido en gases propelentes empleables en el marco del uso de acuerdo con la invención pueden contener I disuelto en el gas propelente o en forma dispersada. A partir del estado de la técnica se conocen los gases propelentes que pueden utilizarse para la fabricación de aerosoles de inhalación. Gases propelentes adecuados se eligen del grupo consistente en hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados, tales como, preferiblemente, derivados fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes previamente mencionados pueden ser utilizados aquí solos o en mezclas de ellos. Gases propelentes particularmente preferidos son derivados de alcano fluorados, seleccionados de TG134a (1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano), TG227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación con contenido en gases propelentes, empleables en el marco del uso de acuerdo con la invención, pueden contener, además, otros componentes, tales como codisolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, agentes lubricantes, así como agentes para el ajuste del valor del pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

Soluciones de inhalación exentas de gases propelentes

El uso de acuerdo con la invención de compuestos de la fórmula I se efectúa preferiblemente para la preparación de soluciones de inhalación y suspensiones de inhalación exentas de gases propelentes. Para esto se consideran como disolventes disoluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan con ácidos adecuados a un valor del pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5. Para ajustar este valor de pH pueden usarse ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico,

ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También pueden usarse los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden emplear mezclas de los ácidos mencionados, en especial en casos de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Según la invención, se usa con preferencia especial ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

A las soluciones de inhalación exentas de gases propelentes, empleables en el marco del uso de acuerdo con la invención, pueden añadirse codisolventes y/u otros coadyuvantes. Codisolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en especial alcohol isopropílico, glicoles - en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de ácidos polioxietilen-grasos.

Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable que no es un principio activo, pero que se puede formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no despliegan efecto farmacológico alguno o, en el contexto con la terapia buscada, no despliegan un efecto farmacológico digno de mencionar o al menos no indeseable. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación farmacológica lista para usar, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, como agentes isotónicos. Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado ya para ajustar el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que aparecen en el organismo

humano. Se pueden emplear sustancias conservantes con el fin de proteger a la formulación frente a una contaminación de gérmenes. Como conservantes son apropiados los conocidos del estado de la técnica, en especial cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos, tales como benzoato de sodio en la concentración conocida del estado de la técnica.

PARTE EXPERIMENTAL

Para los compuestos preparados, existen en general espectros de ^{1}H-RMN y de masa. Si no se indica de otro modo, los valores de R_f se determinan utilizando placas preparadas de CCD de gel de sílice 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, N° de artículo 1.05714) sin saturación de la cámara. Los valores de R_f calculados con el nombre de gel de sílice Polygram se recaban con láminas listas de DC Polygram SIL G/UV254 (recubiertas con 0,2 mm de gel de sílice) de la empresa Macherey-Nagel (Düren, artículo N.° 805 021).

Los valores de R_f calculados con el nombre de Polygram-Alox se recaban con láminas listas de DC Polygram Alox N/UV254 (recubiertas con 0,2 mm de óxido de aluminio) de la empresa Macherey-Nagel (Düren, artículo N.° 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 concentrada de NH_3 en agua.

En la medida en que no se indique 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 usa óxido de aluminio (Alox) de la empresa ICN Biomedicals (Eschwege, número de artículo 02090). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, se genera antes de usar el nivel requerido de actividad (nivel de actividad II-III).

Los datos de HPLC indicados se miden con los parámetros recogidos más abajo:

Método A:

Columna analítica: Merck Chromolith Speed ROD, RP18e; 4,6 x 50 mm; temperatura de columna: 30°C; caudal: 1,5 ml / min; volumen de inyección: 5 µL; detección a 254 nm

Tiempo [min]	Porcentaje en volumen de agua (con ácido fórmico al 0,1%)	Porcentaje en volumen de acetonitrilo (con ácido fórmico al 0,1%)
0	90	10
4,5	10	90
5	10	90
5,5	90	10

Método B:

Columna analítica: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - 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

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
5,0	10	90
5,5	90	10

Método C:

Columna analítica: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - 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

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	90	10

En el caso de purificaciones por HPLC preparativas se utilizan, por norma general, los mismos 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 reúnen 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.

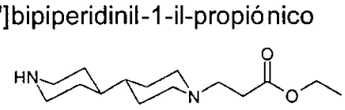
En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

Boc	*terc*-butoxicarbonilo
cic	ciclohexano
DCM	diclorometano
DIPE	éter diisopropílico
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
EtOAc	éster etílico de ácido acético
EtOH	etanol
h	hora
HCl	ácido clorhídrico
HOAc	ácido acético
al vacío	in vacuo (en vacío)
min	minuto
MeOH	metanol
MTBE	éter metil-*terc*-butílico
NaOH	hidróxido de sodio
PE	éster de petróleo
TA	temperatura ambiente
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

A continuación, se describe la preparación de compuestos de partida:

Amina 1

Éster etílico del ácido 3-[4,4']bipiperidinil-1-il-propiónico



A1a) Éster terc-butílico del ácido 1'-(2-etoxicarbonil-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

A una solución de 10,0 g (37,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-carboxílico en 100 ml de EtOH se añadieron 4,4 ml (40,6 mmol) de éster etílico del ácido acrílico, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Para completar la reacción, se añadió 1 ml (9,2 mmol) de éster etílico del ácido acrílico, se calentó a reflujo durante 1 h y se dejó a TA durante la noche. Se eliminó el disolvente al vacío y se siguió haciendo reaccionar el producto crudo sin purificación.

Rendimiento: 14,0 g (100 % de la teoría)

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

A1b) Éster etílico del ácido 3-[4,4']bipiperidinil-1-il-propiónico

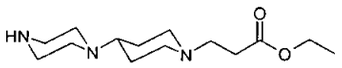
A una solución de 14,0 g del producto crudo del Ejemplo A1a en 250 ml de DCM se añadieron gota a gota 28 ml de TFA, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se concentró al vacío, se extrajo el residuo en 200 ml de DCM y esta solución se añadió en porciones a una solución helada de 20 g de Na_2CO_3 en 120 ml de agua. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se secó y se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 8,8 g (88 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 269$

Amina 2

Éster etílico del ácido 3-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-propió nico



A2a) Éster etílico del ácido 3-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-propiónico

A una solución de 11,7 g (44,9 mmol) de 1-bencil-4-piperidin-4-il-piperazina en 120 ml de EtOH seco se añadieron 5,5 ml (50,8 mmol) de éster etílico del ácido acrílico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y luego se agitó durante la noche a TA. Se eliminó el disolvente al vacío y se secó el residuo durante 1 h en bomba de vacío. El producto bruto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 16,5 g (99 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 360$

A2b) Éster etílico del ácido 3-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-propió nico

Una suspensión de 16,5 g del producto crudo del Ejemplo A2a y 1,6 g de Pd/C al 10% en 200 ml de EtOH se hidrogenó durante 4 h a 50 °C y 50 psi de presión de hidrógeno. Se filtró el catalizador por succión, el filtrado se concentró hasta aproximadamente 120 ml y se mezcló con 72 ml de HCl etanólico (1,3 M). El precipitado producido se filtró por succión y se secó al vacío.

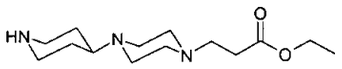
El producto se obtuvo en forma de sal bis-hidrocloruro.

Rendimiento: 12,6 g (83 % de la teoría)

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

Amina 3

Éster etílico del ácido 3-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-propiónico



A3a) Éster etílico del ácido 3-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-propiónico

A una solución de 11,0 g (33,2 mmol) de 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazina (aplicada como sal bis-hidrocloruro) en 40 ml de EtOH se vertieron 12,5 ml (73,0 mmol) de etildiisopropilamina y 5,0 ml (46,1 mmol) de éster etílico del ácido acrílico y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h hasta 90 °C (temperatura del baño). Después de enfriar, se mezcló con agua, se extrajo con EtOAc hasta agotar y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/EtOH/NH_3 100:10:1).

Rendimiento: 6,8 g (56 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 360$

R_f = 0,64 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:9:1)

A3b) Éster etílico del ácido 3-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-propiónico

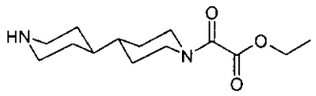
Una suspensión de 5,13 g (14,3 mmol) de éster etílico del ácido 3-[4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-propiónico y 1,0 g de Pd/C al 10% en 100 ml de EtOH se hidrogenó durante 2 h a 50 °C y 50 psi de presión de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto oleoso se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 3,6 g (93 % de la teoría)

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

Amina 4

Éster etílico de ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-oxo-acético



A4a) Éster terc-butílico del ácido 1'-etoxioxalil-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

A una solución enfriada hasta 0 °C de 4,0 g (14,9 mmol) de éster terc-butílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-carboxílico y 2,15 ml (15,4 mmol) de trietilamina en 80 ml de DCM se añadieron gota a gota 1,68 ml (15,0 mmol) de éster etílico del ácido cloro-oxo-acético. Después de finalizar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se combinó con agua, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se tomó en EtOAc, la solución se filtró sobre gel de sílice y se concentró al vacío.

Rendimiento: 3,1 g (57 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 386$

A4b) Éster etílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-oxo-acético

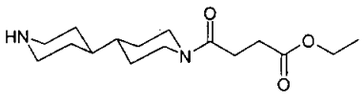
A una solución de 3,1 g (8,36 mmol) de éster *terc.*-butílico de ácido 1'-etoxioxalil-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico en 40 ml de DCM se añadieron gota a gota 5,0 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Se concentró al vacío, se extrajo el residuo en 50 ml de DCM y esta solución se añadió en porciones a una solución helada de 4,0 g de Na_2CO_3 en 20 ml de agua. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto en forma de aceite que se siguió haciendo reaccionar sin purificación.

Rendimiento: 2,3 g (84 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 269$

Amina 5

Éster etílico del ácido 4-[4,4']bipiperidinil-1-il-4-oxo-butírico



A5a) Éster terc-butílico del ácido 1'-(3-carboxi-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico

A una solución de 10,0 g (37,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-carboxílico en 100 ml de THF se añadió gota a gota a TA una solución de 4,1 g (40,7 mmol) de anhídrido de ácido succínico en 50 ml de THF y la

mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Para completar la reacción, se añadieron otros 2,0 g (19,9 mmol) de anhídrido de ácido succínico, se agitó durante 4 h a 50 °C y durante la noche a TA. Se mezcló con 200 ml de solución al 7,5% de K_2CO_3 y se lavó la fase acuosa con 200 ml de EtOAc. La fase orgánica se extrajo con 200 ml de solución al 7,5% de K_2CO_3 y las fases acuosas combinadas se acidificaron con ácido cítrico. Se extrajo hasta agotar con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío.

Rendimiento: 11,7 g (85 % de la teoría)

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

A5b) Éster etílico del ácido 4-[4,4']bipiperidinil-1-il-4-oxo-butírico

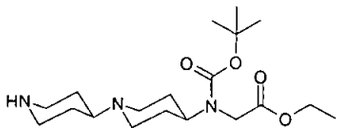
Una solución de 11,7 g (31,7 mmol) de éster *terc.*-butílico de ácido 1'-(3-carboxi-propionil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico en 250 ml de HCl etanólico (1,25 M) se agitó durante una noche a TA. Se eliminó el disolvente al vacío y se obtuvo el producto en forma de sal hidrocloruro, que se hizo reaccionar sin purificación.

Rendimiento: 4,3 g (46 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 297$

Amina 6

Éster etílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-il-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético



A6a) Éster terc-butílico del ácido (1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-carbámico

Una solución de 5,0 g (25,0 mmol) de éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico y 4,46 ml (25,0 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ona en 150 ml de THF se ajustó con AcOH a un valor pH de 5 y luego se mezcló en porciones bajo enfriamiento con hielo con 5,61 g (26,5 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ en un lapso de 3 h. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, luego se alcalinizó con 500 ml de solución al 30% de K_2CO_3, se agitó durante 1 h a TA, se extrajo tres veces con 100 ml de EtOAc por vez y las fases orgánicas combinadas 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: 7,0 g (75 % de la teoría)

A6b) 1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-ilamina

Una solución de 7,0 g (18,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido (1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-carbámico y 14,3 ml (185 mmol) de TFA en 80 ml de DCM se

calienta a reflujo durante la noche. Se concentró al vacío, el residuo se mezcló con 200 ml de solución al 30% de K_2CO_3 y se extrajo tres veces con 100 ml de EtOAc por vez, y se descartó el primer extracto de 100 ml. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 5,1 g (100 % de la teoría)

A6c) Éster etílico del ácido (1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-ilamino)-acético

A una solución enfriada hasta 0 °C de 1,8 g (6,58 mmol) de 1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-ilamina, 2,69 ml (13,0 mmol) de éster etílico del ácido oxo-acético (aplicado como solución al 50% en tolueno) y 1 ml (17,45 mmol) de AcOH en 250 ml de THF, se agregaron en porciones 2,79 g (13,17 mmol) de $NaBH(OAc)_3$ y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, se extrajo el residuo en EtOAc, la fase orgánica se lavó con solución saturada de K_2CO_3 y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía a través de HPLC. Las fracciones con el producto se reunieron, el disolvente orgánico (acetonitrilo) se eliminó al vacío, el residuo acuoso se extrajo hasta agotar con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, se obtuvo el producto en forma de aceite de color amarillo.

Rendimiento: 1,25 g (53 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 360$

R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

A6d) Éster etílico del ácido [(1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-*terc*-butoxicarbonil-amino]-acético

A una solución de 1,20 g (3,34 mmol) de éster etílico del ácido (1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-ilamino)-acético en 15 ml de DCM se añadieron gota a gota 3,34 ml (30,0 mmol) de trietilamina y luego se mezclaron en porciones con 0,73 g (3,34 mmol) de anhídrido de Boc. La mezcla de reacción se agitó durante 70 h a TA y luego se concentró al vacío. El residuo se tomó en EtOAc, se lavó con solución al 15% de K_2CO_3 y se secó sobre Na_2CO_3. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 1,3 g (85 % de la teoría)

A6e) Éster etílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-il-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético

Una suspensión de 1,30 g (2,83 mmol) de éster etílico del ácido [(1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-*terc*-butoxicarbonil-amino]-acético y 0,16 g de Pd/C al 10% en 25

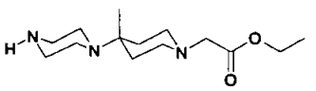
ml de EtOH se hidrogenó durante 5 h a 50 °C y 50 psi de presión de hidrógeno. El catalizador se filtró con succión y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se obtuvo el producto en forma de aceite incoloro, que se hizo reaccionar sin purificación.

Rendimiento: 1,00 g (96 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 370$

Amina 7

Éster etílico del ácido (4-metil-4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-acético



A7a) 1-Bencil-4-piperazin-1-il-piperidin-4-carbonitrilo

Una mezcla de 11,0 g (49,8 mmol) de 1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-carbonitrilo y 22,0 g (255 mmol) de piperazina en 200 ml de MeOH se calentó a reflujo durante 2 h. El precipitado se filtró por succión, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se tomó en un poco de agua, se extrajo con DCM hasta agotar y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (Alox, DCM/MeOH 30:1).

Rendimiento: 2,38 g (16 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 285$

R_f = 0.37 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 25:1)

A7b) 1-(1-bencil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazina

A 2,37 g (7,92 mmol) de 1-bencil-4-piperazin-1-il-piperidin-4-carbonitrilo en 100 ml de THF seco a TA se añaden 15 ml de solución de cloruro de metilmagnesio (45 mmol, 3 M en THF) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h. Se mezcló con solución saturada de NH_4Cl, se agitó durante 10 min, se lavó la fase acuosa con EtOAc, se mezcló con solución 4 M de NaOH hasta reacción alcalina, se extrajo hasta agotar con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 0,64 g (30 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 274$

A7c) Éster terc-butílico del ácido 4-(1-bencil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

A 1,63 g (5,66 mmol) de 1-(1-bencil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazina en 50 ml de THF se añadieron 1,35 g (6,00 mmol) de anhídrido de Boc y la mezcla de reacción

se agita durante 3 h a TA. Luego se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo siguió reaccionando sin purificación.

Rendimiento: 2,10 g (100 % de la teoría)

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

A7d) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Una suspensión de 2,28 g (5,62 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1-bencil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico y 300 mg de Pd/C al 10% en 50 ml de MeOH se hidrogenó durante 3 h a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno. Para completar la reacción, se añadieron 0,47 ml de HCl concentrado y se hidrogenó durante otras 3 h a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno. Se filtró el catalizador, se concentró el filtrado al vacío, se agitó el residuo con éster dietílico, se filtró por succión y se secó.

Rendimiento: 1,54 g (86 % de la teoría)

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

A7e) Éster terc-butílico del ácido 4-(1-etoxicarbonilmetil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

Una mezcla de 1,53 g (,478 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico y 1,1 ml (5,55 mmol) de éster etílico del ácido oxoacético (50% en tolueno) en 50 ml de THF se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se mezcló en porciones con 1,25 g (5,90 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y después de retirar el baño frío, se agitó durante la noche a TA. Se mezcló con 10 ml de solución al 20% de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotar con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía (Alox, DCM/EtOH 100:1).

Rendimiento: 0,47 g (27 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 370$

A7f) Éster etílico del ácido (4-metil-4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-acético

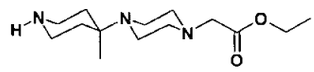
A 0,46 g (1,25 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1-etoxicarbonilmetil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en 5 ml de DCM se añadieron a 0 °C 2 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se concentró al vacío y el producto crudo, que se produjo como sal de bis-trifluoroacetato, siguió reaccionando sin purificación.

Rendimiento: 0,65 g (100 % de la teoría)

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

Amina 8

Éster etílico del ácido [4-(4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético



A8a) Éster etílico del ácido [4-(1-bencil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

Preparado de forma análoga al Ejemplo A7e a partir de 0,62 g (2,27 mmol) de 1-(1-bencil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazina (Ejemplo A7b) y 0,55 ml (2,77 mmol) de éster metílico del ácido oxoacético (50% en tolueno). El producto crudo se purificó por cromatografía (Alox, gradiente PE/EtOAc 2:1 a 1:1).

Rendimiento: 0,45 g (50 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 360$

R_f = 0,56 (Polygram-Alox, PE/EtOAc 1:1)

A8b) Éster etílico del ácido [4-(4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético

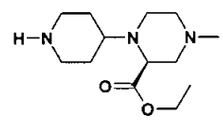
Una suspensión de 0,44 g (1,10 mmol) de éster etílico del ácido [4-(1-bencil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético y 100 mg de Pd/C al 10% en 20 ml de EtOH se hidrogenó durante 12 h a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 0,29 g (97 % de la teoría)

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

Amina 9

Éster etílico del ácido (S)-4-metil-1-piperidin-4-il-piperazin-2-carboxílico



A9a) 1-Benciléster-4-*terc*-butiléster-2-etiléster del ácido (S)-piperazin-1,2,4-tricarboxílico

A una mezcla enfriada hasta 0 °C de 12,2 g (32,8 mmol) de 1-benciléster-4-*terc*-butiléster del ácido (S)-piperazin-1,2,4-tricarboxílico y 30 ml de EtOH en 150 ml de THF se añadieron 11,2 g (34,9 mmol) de TBTU y 5,5 ml (39,6 mmol) de trietilamina, se agitó durante otros 30 min a esta temperatura y luego se agitó durante 68 h a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 600 ml de éter dietílico, se mezcló con 200 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, se separó la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el agente de secado

y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente PE/EtOAc 4:1 a 7:3).

Rendimiento: 11,35 g (88 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 393$

R_f = 0.38 (gel de sílice Polygram, PE/EtOAc 3:1)

A9b) 1-Benciléster-2-etiléster del ácido (S)-piperazin-1,2-dicarboxílico

A una mezcla enfriada hasta 0 °C de 3,27 g (8,33 mmol) de 1-benciléster-4-*terc*-butiléster-2-etiléster del ácido (S)-piperazin-1,2,4-tricarboxílico y 30 ml de DCM se añadieron 10 ml de TFA, se agitó durante 10 min bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 2 h a TA. Se concentró al vacío a 30 °C, se volvió a tomar el residuo en EtOAc y se concentró otra vez al vacío. El producto crudo, que se generó como sal de trifluoroacetato, siguió reaccionando sin purificación.

A9c) 1-Benciléster-2-etiléster del ácido (S)-4-metil-piperazin-1,2-dicarboxílico

A una mezcla de 4,4 g de producto crudo de A9b) y 1,2 ml (16,0 mmol) de formaldehído (37% en agua) en 80 ml de THF se añadieron 1,00 g (12,2 mmol) de NaOAc y 10 g de tamiz molecular A3 y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Tras enfriar hasta 0 °C, se mezcló en porciones con 3,39 g (16,0 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio, se agitó durante 30 min a esta temperatura y durante 68 h a TA. Se filtró de componentes insolubles, se añadió al filtrado solución saturada de K_2CO_3, se agitó durante 15 min, se mezcló con EtOAc, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía (Alox, PE/EtOAc 2:1).

Rendimiento: 2,04 g (81 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 307$

R_f = 0,73 (Polygram-Alox, PE/EtOAc 1:1)

A9d) Éster etílico del ácido (S)-4-metil-piperazin-2-carboxílico

Una suspensión de 2,04 (6,66 mmol) de 1-benciléster-2-etiléster de ácido (S)-4-metil-piperazin-1,2-dicarboxílico y 200 mg de Pd/C al 10% en 100 ml de EtOH se hidrogenó a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno durante 6 h. Se filtró el catalizador, el filtrado se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo siguió reaccionando sin purificación.

Rendimiento: 1,06 g (92 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 173$

A9e) Éster etílico del ácido (S)-1-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico

Una mezcla de 0,90 g (5,23 mmol) de éster etílico de ácido (S)-4-metil-piperazin-2-carboxílico y 1,20 g (6,02 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílic en 20 ml de EtOH se combinó con 50 µl de ácido fórmico y 3 g de tamiz molecular A3 y la mezcla de reacción se dejó durante 66 h a TA. Se filtró el tamiz molecular, se mezcló con 100 mg de Pd/C al 10% y se hidrogenó a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se filtró por succión, se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM/EtOH 98:2 a 75:25).

Rendimiento: 0,35 g (19 % de la teoría)

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

R_f = 0,5 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 50:1)

A9f) Éster etílico del ácido (S)-4-metil-1-piperidin-4-il-piperazin-2-carboxílico

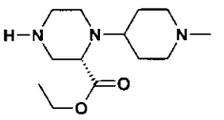
Una mezcla de 0,34 g (0,96 mmol) de éster etílico del ácido (S)-1-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico en 6 ml de HCl etanólico (1,25 M) se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, el precipitado se filtró por succión y se secó. El producto se generó como sal de tris-hidrocloruro.

Rendimiento: 0,33 g (95 % de la teoría)

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

Amina 10

Éster etílico del ácido (S)-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



A10a) 1-*terc*-butil-éster-3-etiléster del ácido (S)-piperazin-1,3-dicarboxílico

Una suspensión de 4,00 g (10,2 mmol) de 1-benciléster-4-*terc*-butiléster-2-etiléster del ácido (S)-piperazin-1,2,4-tricarboxílico (Ejemplo A9a) y 200 mg de Pd/C al 10% en 100 ml de EtOH se hidrogenó durante 2 h a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno. Se filtró el catalizador, se concentró el filtrado al vacío y el residuo siguió reaccionando sin purificación.

Rendimiento: 2,61 g (98 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 259$

A10b) 1-*terc*-butiléster-3-etiléster del ácido (S)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1,3-dicarboxílico

Una mezcla de 2,65 g (10,05 mmol) de 1-*terc*-butil-éster-3-etiléster del ácido (S)-piperazin-1,3-dicarboxílico y 1,36 ml (11,06 mmol) de 1-metil-piperidin-4-ona en 100 ml de THF se agitó durante 1 h a TA. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadieron en porciones 3,00 g (14,16 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Para completar la reacción, se mezcló con 1,00 g (4,72 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y 0,3 ml de AcOH y nuevamente se agitó durante 48 h a TA. Se mezcló con 40 ml de solución saturada de K_2CO_3, se agitó durante 15 min, se extrajo hasta agotar con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (Alox, DCM/EtOH 100:1).

Rendimiento: 1,93 g (53 % de la teoría)

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

A10c) Éster etílico del ácido (S)-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

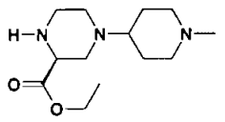
Una mezcla de 1,88 (5,18 mmol) de 1-*terc*-butiléster-3-etiléster del ácido (S)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1,3-dicarboxílico, 3 ml de EtOH y 15 ml de HCl etanólico (1,25 M) se agitó durante la noche a TA. Para completar la reacción, se calentó durante 1 hora a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, el precipitado se filtró por succión y se secó. El producto se generó como sal de bis-hidrocloruro.

Rendimiento: 1,35 g (79 % de la teoría)

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

Amina 11

Éster etílico del ácido (S)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



A11a) 1-Benciléster-2-etiléster del ácido (S)-4-(1-Metil-piperidin-4-il)-piperazin-1,2-dicarboxílico

Una mezcla de 4,20 g (10,13 mmol) de 1-benciléster-2-etiléster del ácido (S)-piperazin-1,2-dicarboxílico (Ejemplo A9b, aplicado como sal de trifluoroacetato) y 1,37 ml de 1-metil-piperidin-4-ona en 100 ml de THF se agitó durante 1 h a TA. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadieron en porciones 3,00 g (14,16 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se mezcló con 40 ml de solución saturada de K_2CO_3, se agitó durante otros 15 min, se extrajo hasta agotar con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de

eliminar el agente de secado y el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía (Alox, DCM/EtOH 100:1).

Rendimiento: 2,17 g (55 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 390$

$R_f =$ 0,43 (Polygram-Alox, DCM/MeOH 50:1)

A11b) Éster etílico del ácido (S)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico

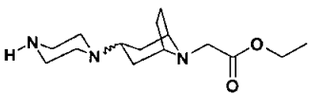
Una suspensión de 2,15 g (5,52 mmol) de 1-benciléster-2-etiléster del ácido (S)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1,2-dicarboxílico y 100 mg de Pd/C al 10% en 50 ml de EtOH se hidrogenó durante 2 h a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 1,35 g (96 % de la teoría)

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

Amina 12

Éster etílico del ácido (3-piperazin-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-acético



A12a) Éster terc-butílico del ácido 3-(4-benciloxicarbonil-piperazin-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

Una mezcla de 5,00 g (22,2 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico y éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico en 60 ml de THF se ajustó con AcOH a un valor pH de 5 y se agitó durante 1 h a TA. Se mezcló en porciones bajo enfriamiento con hielo con 5,64 g (26,6 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añadieron 150 ml de solución al 15% de K_2CO_3, se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa hasta agotar con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, EtOAc).

Se pudieron aislar 2 productos isoméricos:

Isómero A:

Rendimiento: 2,10 g (22 % de la teoría)

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

$R_f =$ 0,55 (gel de sílice, EtOAc)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

Isómero B:

Rendimiento: 2,20 g (23 % de la teoría)

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

R_f = 0,68 (gel de sílice, EtOAc)

A12b) Éster bencílico del ácido 4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-carboxílico

A una mezcla de 2,10 g (4,89 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(4-benciloxicarbonil-piperazin-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (isómero A) en 60 ml de DCM se añadieron lentamente 6,01 ml (78,0 mmol) de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se concentró al vacío, se tomó el residuo en solución al 15% de K_2CO_3, se extrajo hasta agotar con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el producto siguió reaccionando sin purificación.

Rendimiento: 1,50 g (93 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 330$

R_f = 0,16 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A12c) Éster bencílico del ácido 4-(8-etoxicarbonilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-carboxílico

A 1,50 g (4,55 mmol) de éster bencílico del ácido 4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-carboxílico (A12b) en 10 ml de DMF se añadieron 1,29 g (9,30 mmol) de K_2CO_3, luego se añadieron lentamente gota a gota 0,56 ml (5,00 mmol) de éster etílico del ácido bromoacético y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h a TA. Se filtró de componentes insolubles, se mezcló con EtOAc, la fase orgánica se lavó dos veces con 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 hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 1,75 g (92 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 416$

R_f = 0,72 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

A12d) Éster etílico del ácido (3-piperazin-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-acético

Una suspensión de 1,70 g (4,09 mmol) de éster bencílico del ácido 4-(8-etoxicarbonilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-carboxílico (A12c) y 200 mg de Pd/C al 10% en 30 ml de EtOH se agitó a TA y 3000 hPa de presión de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se filtró con succión y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

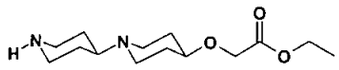
Rendimiento: 1,10 g (96 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 282$

R_f = 0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

Amina 13

Éster etílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-iloxi)-acético



A13a) Éster bencílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico

A una mezcla de 2,58 g (11,06 mmol) de éster bencílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico y 2,80 g (12,36 mmol) de éster ter-butílico del ácido (piperidin-4-iloxi)-acético en 30 ml de THF se añadieron en porciones 2,90 g (13,27 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se mezcló con 50 ml de NaOH 1 M, se agitó durante 1 h a TA, se mezcló con EtOAc, se separó la fase orgánica y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía (Alox, DCM/MeOH 100:1).

Rendimiento: 3,10 g (65 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 433

A13b) Éster ter-butílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-iloxi)-acético

Una suspensión de 3,08 g (7,12 mmol) de éster bencílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico y 300 mg de Pd/C al 10% en 60 ml de MeOH se hidrogenó durante 2 h a 50 °C y 3447 hPa de presión de hidrógeno. El catalizador se filtró con succión y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 2,15 g (99 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 299

A13c) Éster etílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-iloxi)-acético

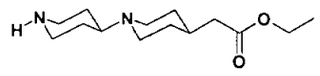
A 2,02 g (6,63 mmol) de éster terc-butílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-iloxi)-acético en 20 ml de EtOH se añadieron 20 ml de HCl etanólico (1,25 M) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h a reflujo. Tras enfriar hasta 0 °C, se filtró el precipitado producido por succión y se secó a alto vacío. El producto, que se generó como sal de bis-hidrocloruro, siguió reaccionando sin purificación.

Rendimiento: 1,74 g (76 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 271

Amina 14

Éster etílico del ácido [1,4']bipiperidinil-4-il-acético



A14a) Éster etílico del ácido (1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-acético

A 11,8 g (56,8 mmol) de éster etílico del ácido piperidin-4-il-acético en 100 ml de THF se añadieron 50 ml de DCM y 11,7 ml (62,5 mmol) de 1-bencil-piperidin-4-ona y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se mezcló en porciones con 13,7 g (62,5 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y se agitó durante otras 36 h a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de NaOH al 10%, se extrajo dos veces con 100 ml de MTBE por vez y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por HPLC.

Rendimiento: 3,27 g (17 % de la teoría)

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

R_f = 0,55 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

A14b) Éster etílico del ácido [1,4']bipiperidinil-4-il-acético

Una suspensión de 3,24 g (9,41 mmol) de éster etílico del ácido (1'-bencil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-acético y 300 mg de Pd/C al 10% en 50 ml de EtOH se hidrogenó a TA y 3000 hPa de presión de hidrógeno hasta la absorción teórica de hidrógeno. El catalizador se filtró por succión, el filtrado se concentró hasta sequedad, el residuo se mezcló con 50 ml de EtOH y HCl etanólico (1,25 M). Se concentró al vacío hasta sequedad, se agitó el residuo con 100 ml de DIPE/isopropanol (2:1), se filtró el precipitado y se lo secó a 35 °C en un secador de aire en circulación. El producto se generó como sal de bis-hidrocloruro.

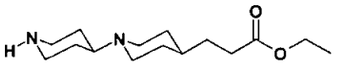
Rendimiento: 2,90 g (94 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 255$

R_f = 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 70:30:3)

Amina 15

Éster etílico del ácido 3-[1,4']bipiperidinil-4-il-propiónico



A15a) Éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-etil)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se reguló una mezcla de 4,00 g (19,3 mmol) de éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-propiónico y 3,85 g (19,3 mmol) de éster terc-butil-acético del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico en 50 ml de THF con AcOH a

un valor pH de 5 y se agitó durante 1 h a TA. Tras enfriar hasta 0 °C, se mezcló en porciones con 5,15 g (24,3 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se vertieron gota a gota en un lapso de 10 min 90 ml de solución al 30% de K_2CO_3, se extrajo tres veces con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 5,40 g (79 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 355$

R_f = 0,63 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

A15b) Éster etílico del ácido 3-[1,4']bipiperidinil-4-il-propiónico

Se agitaron 5,40 g (15,2 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-etil)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico en 150 ml de HCl etanólico (1,25 M) durante la noche a TA. Se extrajo el disolvente al vacío, se filtró el precipitado producido y se secó. El producto, que se generó como sal de bis-hidrocloruro, siguió reaccionando sin purificación.

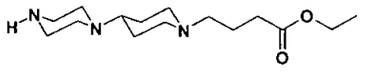
Rendimiento: 2,30 g (79 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 269$

Tiempo de retención (HPLC): 1,2 min (método B)

Amina 16

Éster etílico del ácido 4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butírico



A16a) Éster etílico del ácido 4-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se reguló una mezcla de 3,11 g (12,0 mmol) de 1-bencil-4-piperidin-4-il-piperazina y 7,50 ml (12,0 mmol, 15% en agua) de ácido 4-oxo-butírico en 70 ml de THF con AcOH a un valor pH de 5 y se agitó durante 1 h a TA. Tras enfriar hasta 0 °C, se mezcló en porciones con 5,35 g (24,0 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA.

Se vertieron gota a gota en un lapso de 15 min 80 ml de solución al 30% de K_2CO_3, se lavó la fase acuosa dos veces con EtOAc y se lo concentró al vacío hasta la mitad. Se mezcló con solución 1 M de $KHSO_4$, se filtró el precipitado producido por succión, se lavó el filtrado con EtOAc y se concentró la fase acuosa al vacío hasta sequedad. Se tomó el residuo en 150 ml de HCl etanólico (1,25 M) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se concentró al vacío, se tomó el residuo en un poco de solución al 15% de K_2CO_3, se extrajo hasta agotar con EtOAc y se secaron

las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 2,90 g (65 % de la teoría)

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

A16b) Éster etílico del ácido 4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butírico

Una suspensión de 2,90 g (7,76 mmol) de éster etílico del ácido 4-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-butírico y 300 mg de Pd/C al 10% en 60 ml de MeOH se hidrogenó durante 24 h a TA y 3447 hPa de presión de hidrógeno. El catalizador se filtró por succión, el filtrado se concentró hasta sequedad, el residuo se tomó en DIPE y un poco de isopropanol y se mezcló con HCl 4 M en 1,4-dioxano. El precipitado se filtró por succión y se secó. El producto se generó como sal de bis-hidrocloruro.

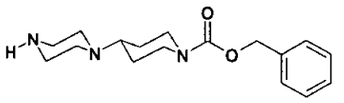
Rendimiento: 2,50 g (90 % de la teoría)

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

Tiempo de retención (HPLC): 0,7 min (método B)

Amina 17

Éster bencílico del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico



A17a) Éster terc-butílico del ácido 4-(1-benciloxicarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

A 12,3 g (45,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-piperidin-4-il-piperazin-1-carboxílico y 8,2 ml (50 mmol) de N-etildiisopropilamina en 200 ml de DCM se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una solución de 7,18 ml (48,0 mmol) de éster bencílico del ácido clorofórmico en 50 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se lavó con 200 ml de solución al 15% de K_2CO_3, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 16,0 g (87 % de la teoría)

A17b) Éster bencílico del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico

A 16,0 g (39.7 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1-benciloxicarbonil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en 200 ml de DCM se añadieron a TA 25 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, se tomó el residuo en 200 ml de agua y 200 ml de EtOAc, se separó la fase acuosa, se la mezcló con 50 ml de una solución al 15% de K_2CO_3, se extrajo dos veces con 200 ml de EtOAc por vez y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4.

Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar sin ulterior purificación.

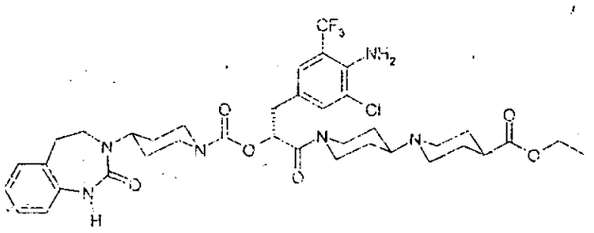
Rendimiento: 4,00 g (33 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 304$

A continuación, se describe la preparación de compuestos finales:

Ejemplo 1

Éster etílico del ácido 1'-{(R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-4-carboxílico



1a) Ácido (*Z*,*E*)-2-acetilamino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-acrílico

A una suspensión de 50,0 g (224 mmol) de 4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído y 27,5 g (335 mmol) de NaOAc en 202 ml de acetanhidrido se agregaron 39,7 g (335 mmol) de *N*-acetilglicina y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h hasta 115 °C. Tras enfriar hasta 80 °C, se añadieron gota a gota 100 ml de agua, manteniendo la temperatura de la mezcla a 80 °C. La suspensión se calentó nuevamente durante 40 min hasta 95 °C y luego se vertió en una mezcla de 250 ml de tolueno y 500 ml de agua. La suspensión se agitó a TA, el precipitado se filtró por succión y se secó a 60 °C en una estufa de secado de aire en circulación.

Rendimiento: 48,8 g (68 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 321/323$ (Cl)

R_f = 0,37 (gel de sílice, DCM/MeOH/AcOH 90:10:1)

1b) Ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico

Una suspensión de 97,0 g (300 mmol) de ácido (*Z*,*E*)-2-acetilamino-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-acrílico en 900 ml de 1,4-dioxano y 1050 ml de HCl 4 M se calentó durante 8 h hasta 100 °C. Se concentró al vacío hasta aproximadamente 600 ml, se enfrió hasta TA, se filtró la sustancia precipitada, se la lavó dos veces con 100 ml de agua por vez y se secó a 50 °C. El residuo se tomó en 850 ml de tolueno, se calentó a reflujo y finalmente se enfrió en baño de hielo. El precipitado producido se filtró, se lavó con PE y se secó en una estufa de secado de aire en circulación a 50 °C.

Rendimiento: 63,0 g (74 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 280/282 (Cl)

R_f = 0,21 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

1c) Ácido (*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

A una solución enfriada hasta aproximadamente -30 °C de 63,0 g (224 mmol) de ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico y 31,2 ml (224 mmol) de trietilamina en 300 ml de THF se añadió gota a gota una solución de 100,0 g (312 mmol) de (1*R*)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 150 ml de THF y la mezcla de reacción se mantuvo durante 1,5 h a esta temperatura y luego se calentó hasta TA en un lapso de otra hora más. A la mezcla de reacción se agregaron 80 ml de NaOH 4 M, se agitó durante 5 min, se enfrió hasta 0 °C, se mezcló con 300 ml de MTBE, se agitó nuevamente durante 20 min a esta temperatura y luego se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con agua hasta agotar, las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl 4 M, se extrajeron con MTBE hasta agotar y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4.

La fase de THF/MTBE/NaOH se acidificó con HCl 4 M, las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. Ambos residuos se reunieron y se hicieron reaccionar sin purificación.

R_f = 0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

1d) Éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

El producto crudo del Ejemplo 1c (62 g) se disolvió en 300 ml de MeOH y se añadieron a esta solución lentamente 3,65 ml (50 mmol) de $SOCl_2$. La mezcla de reacción se agitó durante otras 3 h a TA, luego se concentró al vacío, el residuo se tomó en DCM y se filtró sobre gel de sílice. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2). Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron al vacío, el residuo se mezcló con PE, se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 43,1 g (65% de la teoría a lo largo de 2 etapas)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 298/300 (Cl)

R_f = 0,86 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 80:20:2)

1e) (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-metoxicarbonil-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se adicionó a 60 °C (temperatura del baño) a 100 ml de piridina en un lapso de 10 min una solución de 13,5 g (65,0 mmol) de éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico en 40 ml de THF, se agitó durante 10 min, luego

se añade una solución de 18,0 g (60,5 mmol) de éster metílico del ácido (R)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 50 ml de piridina y la mezcla de reacción se mantiene durante 1,5 h a esta temperatura. Luego se realizó la adición en porciones de 15,9 g (65,0 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-2-ona. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta 100 °C, se mantuvo durante 6 h a esta temperatura y finalmente se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, se extrajo el residuo en 200 ml de EtOAc, la fase orgánica se lavó dos veces con 100 ml de solución 1 M de $KHSO_4$ por vez, diez veces con 50 ml de solución al 15% de K_2CO_3 por vez y se secó durante Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 33,1 g (96 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 569/571 (Cl)

R_f = 0,72 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

1f) (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 33,0 g (58,0 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-metoxi-carbonil-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 200 ml de THF se añadió una solución de 2,11 g (88,0 mmol) de LiOH en 100 ml de agua y la solución de reacción se agitó durante 3,5 h a TA. Se eliminó el THF al vacío, el residuo acuoso se lavó dos veces con MTBE, se acidificó con HCl 2 M, se extrajo hasta agotar con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, se disolvió el residuo a 65 °C en 80 ml de isopropanol y se enfrió lentamente durante la noche hasta TA. La suspensión se enfrió en baño de hielo, se filtró por succión, se lavó con un poco de isopropanol y DIPE y se secó.

Rendimiento: 26,2 g (81 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 555/557 (Cl)

R_f = 0,18 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Tiempo de retención (HPLC): 4,0 min (método B)

1g) Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 10,0 g (18,0 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 50 ml de DMF se añadieron 7,40 g (23,0 mmol) de TBTU y 5,84 ml (40,0 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 2,77 g (18,0 mmol) de piperidin-4-ona (aplicada como hidrato de la sal de hidrocloruro) y se agitó durante la noche a TA. La solución de reacción se vertió en 1 L de solución al 7% de K_2CO_3, se filtró la sustancia producida, se lavó con agua y se secó a 60 °C durante 6 h. La posterior purificación se realizó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc)

Rendimiento: 7,5 g (65 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 636/638 (Cl)

R_f = 0,25 (gel de sílice, EtOAc)

1h) Éster etílico del ácido 1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-4-carboxílico

A una solución de 127 mg (0,2 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 2 ml de THF/MeOH (2:1) se añadieron 62,9 mg (0,4 mmol) de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico y 11 µl (0,2 mmol) de AcOH y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Luego se enfrió hasta 0 °C, se mezcló después de 2 h con 10,6 mg (0,16 mmol) de $NaBH_3CN$ y se agitó durante la noche a 0 °C. Se dejó evaporar el disolvente, se extrajo el residuo en 2 ml de DMF y se purificó el producto crudo por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

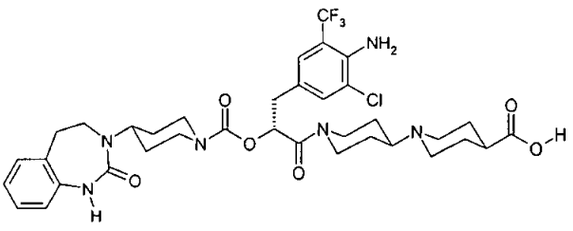
Rendimiento: 68 mg (44 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 7,0 min (método C)

Ejemplo 1.1

Ácido 1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-4-carboxílico



A una solución de 140 mg (0,18 mmol) de éster etílico del ácido 1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-4-carboxílico en 1 ml de THF se añadió una solución de 7,2 mg (0,3 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se mezcló con 1 ml de HCl (1 M) y el producto crudo se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

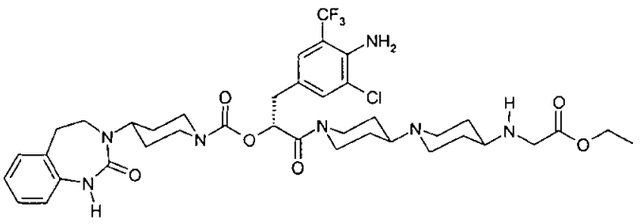
Rendimiento: 53 mg (39 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 749/751 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,4 min (método B)

Ejemplo 2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(etoxicarbonilmetil-amino)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



2a) (*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonil-metilamino)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 200 mg (0,36 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 2 ml de DMF se añadieron 128 mg (0,40 mmol) de TBTU y 56 µl (0,40 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 148 mg (0,40 mmol) de éster etílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-il-*terc*-butoxicarbonil-amino)-acético (amina A6) y se agita durante la noche a TA. La solución de reacción se concentró al vacío, el residuo se tomó en EtOAc, el precipitado formado se filtró por succión y se secó. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 330 mg (100 % de la teoría)

2b) Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(etoxicarbonilmetil-amino)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución enfriada hasta 0 °C de 330 mg (0,36 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(*terc*-butoxicarbonil-etoxicarbonil-metilamino)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de DCM se agregaron 0,5 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío y el residuo se purificó vía HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

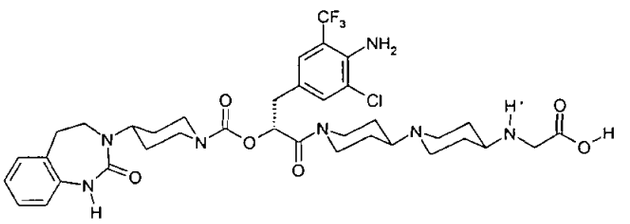
Rendimiento: 263 mg (90 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,6 min (método A)

Ejemplo 2.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(carboximetil-amino)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 212 mg (0,26 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(etoxicarbonilmetilamino)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 9 ml de THF se añadió una solución de 9,4 mg (0,39 mmol) de LiOH y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Para completar la reacción, se volvió a mezclar con 6,3 mg (0,26 mmol) de LiOH y se agitó nuevamente durante la noche a TA. La mezcla de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron, generándose el producto en forma de sal de trifluoroacetato.

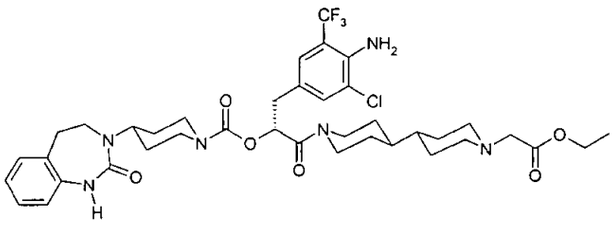
Rendimiento: 130 mg (55 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,7 min (método A)

Ejemplo 3

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 1,0 g (1,80 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de THF se añadieron 632 mg (1,97 mmol) de TBTU y 0,34 ml (1,97 mmol) de etildiisopropilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 500 mg (1,97 mmol) de éster etílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético y se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, se extrajo el residuo en DCM, la fase orgánica se lavó con solución 1 M de $KHSO_4$ y solución al 15% de K_2CO_3 y se secó sobre Na_2SO_4. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía a través de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron al vacío, el residuo se mezcló agitando con DIPE, se filtró con succión y se secó.

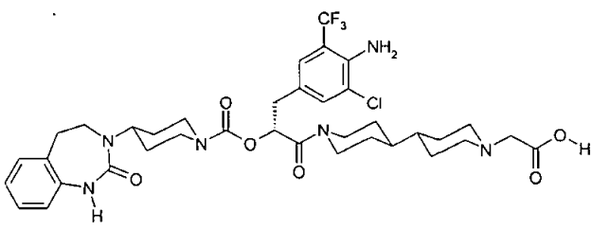
Rendimiento: 150 mg (11 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 791/793 (Cl)

R_f = 0,46 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 3.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 30 mg (0,04 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxi-carbonilmetil-4,4'-bi-piperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 2 ml de THF se añadió una solución de 1 mg (0,04 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, el residuo se mezcló

con un poco de agua y HCl 1 M hasta la reacción ácida. El precipitado formado se filtró por succión y se secó.

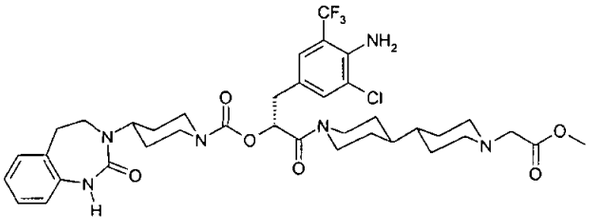
Rendimiento: 20 mg (66 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

R_f = 0,31 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 3.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-metoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



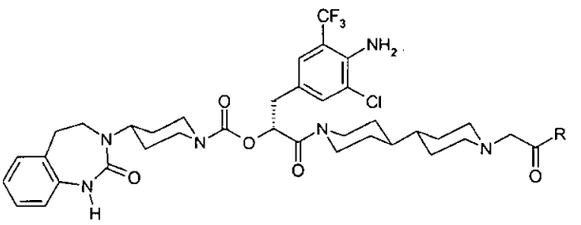
A una solución de 200 mg (0,26 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 15 ml de THF se añadieron 100 mg (0,31 mmol) de TBTU y 0,06 ml (0,34 mmol) de etildiisopropilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se añadió 1 ml (24,6 mmol) de MeOH y se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, el residuo se recogió en 2 ml de DMF y el producto bruto se purificó vía HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

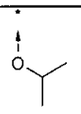
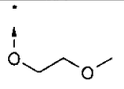
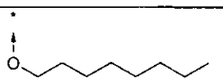
Rendimiento: 80 mg (39 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

R_f = 0,60 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

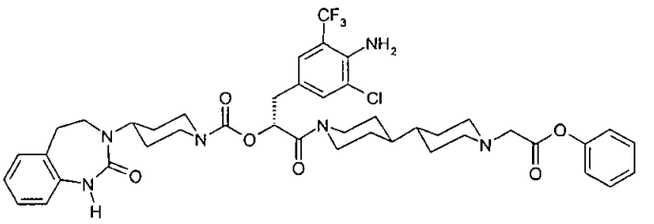
De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 200 mg de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 1 ml del alcohol correspondiente:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice, DCM/MeOH/cic/NH_3 70:15:15:2)
3.3		33	805/807 $[M+H]^+$	0,59
3.4		30	819/821 $[M+H]^+$	0,61
3.5		47	821/823 $[M+H]^+$	0,58
3.6		39	875/877 $[M+H]^+$	0,70

Ejemplo 3.7

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(1'-fenoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxilico



A una solución de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1,5 ml de DMF se añadieron 50 mg (0,16 mmol) de TBTU y 37 µl (0,26 mmol) de trietilamina y se agitó durante 1 h a TA. Se añadieron 14,8 mg (0,16 mmol) de fenol y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se filtró la solución de reacción a través de un filtro de inyección y el producto crudo se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron. El residuo se disolvió en DCM, se concentró al vacío, se trituró con DIPE, se filtró por succión y se secó.

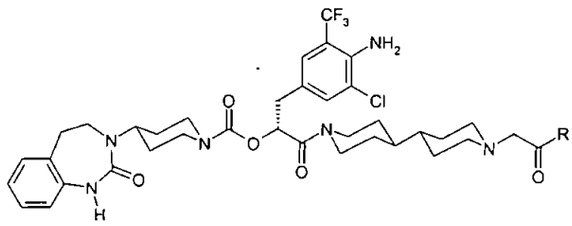
Rendimiento: 48 mg (44 % de la teoría)

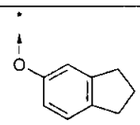
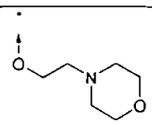
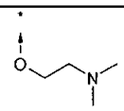
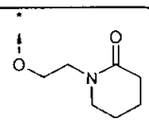
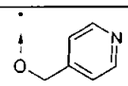
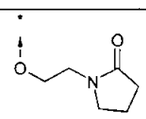
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 839/841 (Cl)

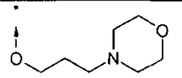
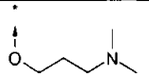
R_f = 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 100 mg (Ejemplos 3.8 a 3.12), 120 mg (Ejemplo 3.13) o 90 mg (Ejemplos 3.14 y 3.15) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la respectiva cantidad necesaria del componente alcohólico:

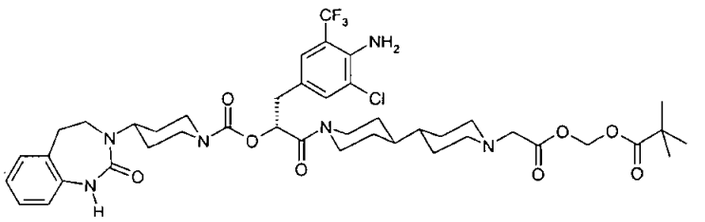


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
3.8		69	879/881 $[M+H]^+$	3,1 min B:
3.9		57	876/878 $[M+H]^+$	2,5 min B:
3.10		59	834/836 $[M+H]^+$	2,9 min B:
3.11		52	888/890 $[M+H]^+$	3,0 min B:
3.12		31	854/856 $[M+H]^+$	2,4 min B:
3.13		57	874/876 $[M+H]^+$	3,0 min B:

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
3.14		17	890/892 $[M+H]^+$	3,0 min B:
3.15		63	848/850 $[M+H]^+$	3,0 min B:

Ejemplo 3.16

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(2,2-dimetilpropioniloximetoxicarbonil-metil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etilico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 2 ml de DMF se añadieron 27 mg (0,20 mmol) de K_2CO_3 y 28 µl (0,20 mmol) de éster clorometílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se concentró al vacío, se extrajo el residuo en 50 ml de DCM, la fase orgánica se lavó con 20 ml de agua 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, DCM/MeOH/NH_3 97:3:0.3). Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron, el residuo se trituró con un poco de éter dietílico/DIPE, se filtró por succión y se secó.

Rendimiento: 39 mg (34 % de la teoría)

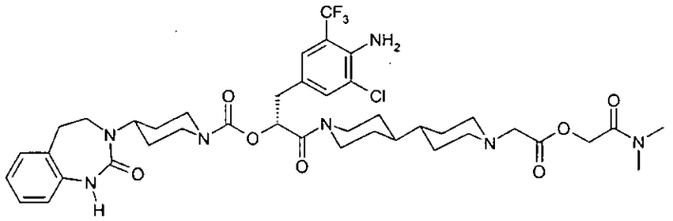
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 877/879 (Cl)

R_f = 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Tiempo de retención (HPLC): 3,3 min (método B)

Ejemplo 3.17

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-dimetilcarbamoilmetoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 48 mg (0,15 mmol) de TBTU, 21 µl (0,15 mmol) de trietilamina y 15 mg (0,15 mmol) de 2-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-acetamida y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se filtró la solución de reacción a través de un filtro de inyección y el producto crudo se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron al vacío

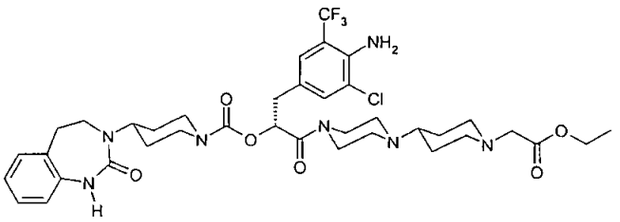
Rendimiento: 23 mg (21 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 848/850 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,9 min (método B)

Ejemplo 4

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 0,80 g (1,44 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 30 ml de THF se añadieron 0,52 g (1,62 mmol) de TBTU y 0,28 ml (1,61 mmol) de etildiisopropilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 0,40 g (1,57 mmol) de éster etílico del ácido (4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-acético y se agitó durante la noche a TA. Se mezcló con 40 ml de EtOAc, la fase orgánica se lavó con solución al 15% de K_2CO_3 y

se secó sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM a DCM/EtOH/NH_3 70:30:3).

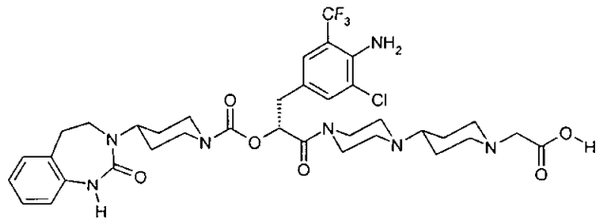
Rendimiento: 0,68 g (60 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)

R_f = 0,70 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 4.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 380 mg (0,48 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-etoxicarbonilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 20 ml de THF se añadió una solución de 25 mg (1,02 mmol) de LiOH en 20 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se eliminó el disolvente orgánico al vacío y se mezcló con 20 ml de agua y 1,1 ml de HCl 1 M. Se concentró al vacío, el residuo se recogió en 5 ml de DMF y el producto bruto se purificó vía HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

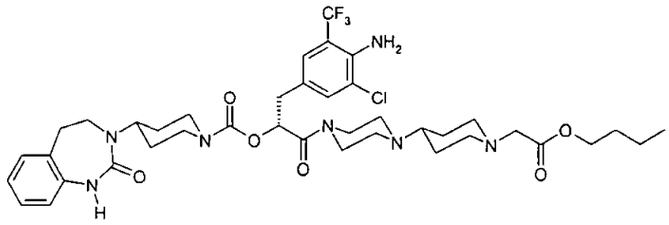
Rendimiento: 114 mg (31 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)

R_f = 0,07 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 4.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-butoxicarbonilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



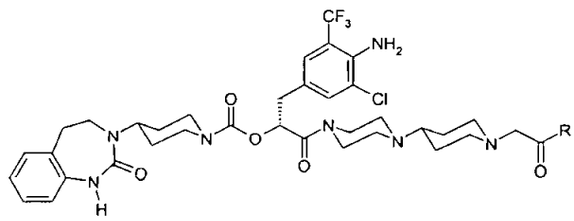
A una solución de 80 mg (0,11 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1,5 ml de DMF se añadieron 51 mg (0,16 mmol) de TBTU y 29 µl (0,34 mmol) de trietilamina y se agitó durante 30 min a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 100 µl (1,09 mmol) de 1-butanol y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, el producto crudo se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

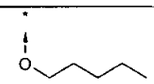
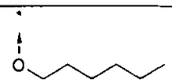
Rendimiento: 46 mg (54 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)

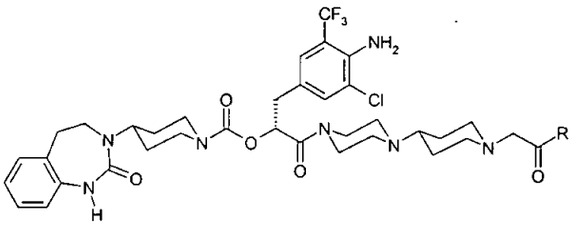
R_f = 0,67 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

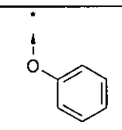
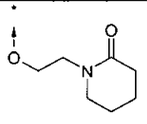
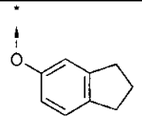
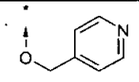
De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 80 mg de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 100 µl del correspondiente componente alcohólico:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice, DCM/MeOH/cic/NH_3 70:15:15:2)
4.3		52	834/836 $[M+H]^+$	0,63
4.4		52	848/850 $[M+H]^+$	0,61

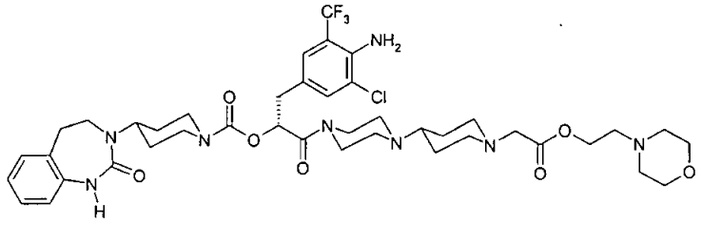
De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 80 mg de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 1,5 equivalentes (Ejemplos 4.5 y 4.6) o bien 1,6 equivalentes (Ejemplos 4.7 y 4.8) del correspondiente componente alcohólico:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	R_f (gel de sílice, DCM/MeOH/cic/NH_3 70:15:15:2)
4.5		44	840/842 $[M+H]^+$	0,71
4.6		57	889/891 $[M+H]^+$	0,70
4.7		33	880/882 $[M+H]^+$	0,51
4.8		49	855/857 $[M+H]^+$	0,67

Ejemplo 4.9

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-morfolin-4-il-etoxicarbonilmetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml

de THF se añadieron 50 mg (0,16 mmol) de TBTU y 37 µl (0,34 mmol) de trietilamina y se agitó durante 30 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 19 µl (0,16 mmol) de 2-morfolin-4-il-etanol y la suspensión se agitó durante 1,5 h a TA. Se agregaron 3 ml de DMF y se agitó durante otras 4 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en 1,5 ml de MeOH, se filtró a través de un filtro por inyección y se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío, el residuo se trituró con DIPE, se filtró por succión y se secó a 50 °C al vacío.

Rendimiento: 47 mg (41 % de la teoría)

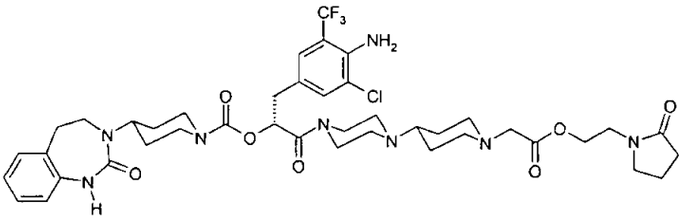
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 877/879 (Cl)

R_f = 0,31 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Tiempo de retención (HPLC): 2,7 min (método B)

Ejemplo 4.10

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-{1-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxicarbonilmetil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 4.9 a partir de 80 mg (0,11 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 18 µl (0,16 mmol) de 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-2-ona, utilizando como disolvente 1,5 ml de DMF.

Rendimiento: 39 mg (43 % de la teoría)

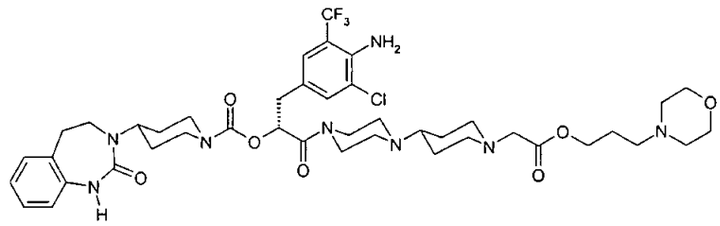
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 875/877 (Cl)

R_f = 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Tiempo de retención (HPLC): 2,9 min (método B)

Ejemplo 4.11

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(3-morfolin-4-il-propoxicarbonil-metil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 4.9 a partir de 90 mg (0,12 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 22 mg (0,15 mmol) de 3-morfolin-4-il-propan-1-ol, utilizando como disolvente 1,5 ml de DMF. Después de purificar por medio de HPLC, se tomó el producto en DCM, la fase orgánica se extrajo con solución al 5% de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se agitó con DIPE, se filtró por succión y se secó al aire.

Rendimiento: 48 mg (46 % de la teoría)

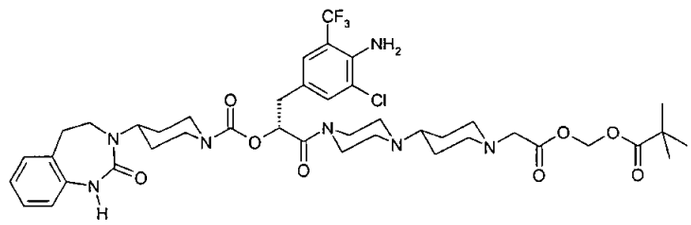
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 891/893 (Cl)

R_f = 0,17 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Tiempo de retención (HPLC): 2,7 min (método B)

Ejemplo 4.12

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2,2-dimetil-propioniloximetoxicarbonil-metil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 150 mg (0,20 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de DMF se añadieron 42 mg (0,30 mmol) de K_2CO_3 y 43 µl (0,30 mmol) de éster clorometílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, el residuo se mezcló con 30 ml de solución al 15% de K_2CO_3, el producto precipitado se filtró por succión y se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente DCM a DCM/MeOH/NH_3 50:47:3).

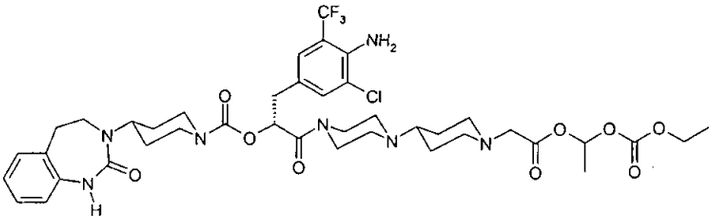
Rendimiento: 50 mg (29 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 878/880 (Cl)

R_f = 0,63 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 4.13

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(1-etoxicarboniloxi-etoxicarbonil-metil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 4.12 a partir de 150 mg (0,20 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 40 µl (0,30 mmol) de carbonato de 1-cloroetil-etilo.

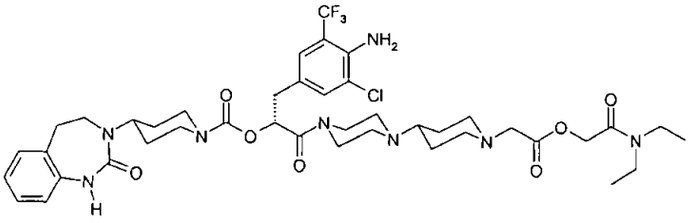
Rendimiento: 50 mg (29 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 880/882 (Cl)

R_f = 0,68 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 4.14

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-dietilcarbamoilmetoxicarbonilmetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 50 mg (0,16 mmol) de TBTU, 25 µl (0,18 mmol) de trietilamina y 30 mg (0,23 mmol) de *N,N*-dietil-2-hidroxi-acetamida y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a TA. La solución de reacción se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$, el precipitado producido se filtró por succión y se secó. El producto crudo se purificó

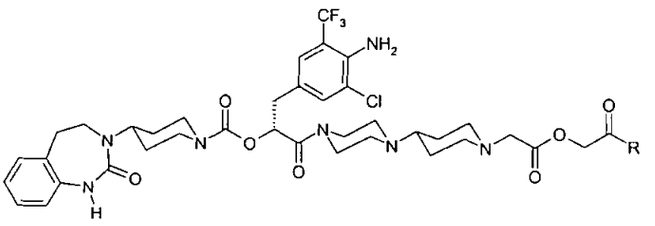
por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

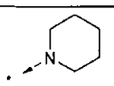
Rendimiento: 36 mg (31 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 877/879 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

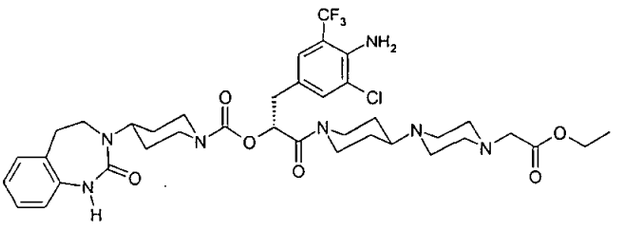
De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 100 mg de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la cantidad correspondiente del respectivo componente alcohólico:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
4.15		76	849/851 $[M+H]^+$	3,1 min B:
4.16		25	889/891 $[M+H]^+$	3,2 min B:

Ejemplo 5

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 28 µl (0,20 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agitaron 51 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin posterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

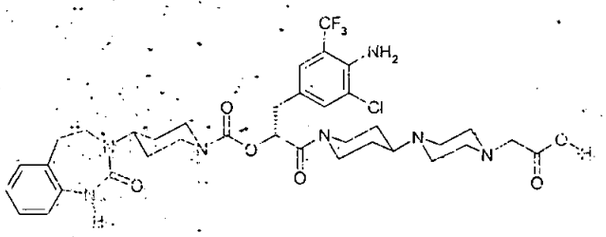
Rendimiento: 91 mg (64 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl).

R_f = 0,48 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 5.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 70 mg (0,09 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-etoxi-carbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de THF se añadió una solución de 3,6 mg (0,15 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se separó el THF en una corriente de nitrógeno, se mezcló con un poco de agua, con ácido fórmico hasta la reacción ácida y con acetonitrilo y se sometió al producto a una liofilización.

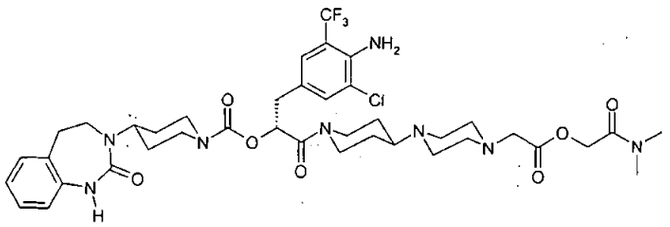
Rendimiento: 52 mg (76 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 762/764 (Cl)

R_f = 0,14 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 5.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxicarbonil-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 190 mg (0,25 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de DMF se añadieron 90 mg (0,28 mmol) de TBTU, 39 µl (0,15 mmol) de trietilamina y 29 mg (0,28 mmol) de 2-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-acetamida y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se filtró la solución de reacción a través de un filtro de inyección y el producto crudo se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

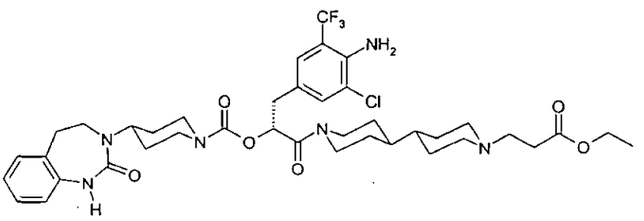
Rendimiento: 106 mg (50 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 849/851 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,3 min (método B)

Ejemplo 6

éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(2-etoxicarbonil-etil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 28 µl (0,20 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 54 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido 3-[4,4']bipiperidinil-1-il-propiónico (amina A1) y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

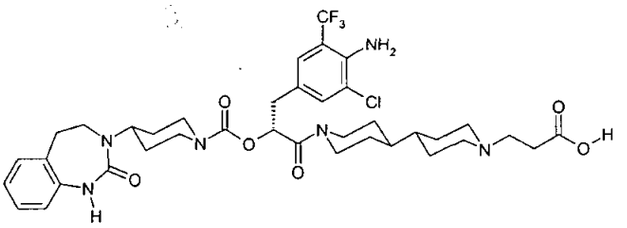
Rendimiento: 42 mg (29 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)

R_f = 0,58 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 6.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(2-carboxi-etil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 30 mg (0,04 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(2-etoxicarbonil-etil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de THF se añadió una solución de 1,4 mg (0,06 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se separó el THF en una corriente de nitrógeno, se mezcló con un poco de agua, con ácido fórmico hasta la reacción ácida y con acetonitrilo y se purificó el producto crudo por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

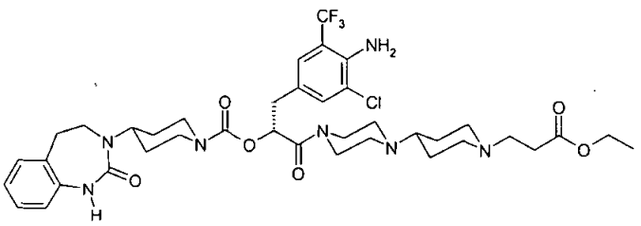
Rendimiento: 28 mg (97 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

R_f = 0,15 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 7

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 111 µl (0,80 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A

la mezcla de reacción se agregaron 122 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido 3-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-propiónico (amina A2, utilizada como sal de tris-trifluoroacetato) y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

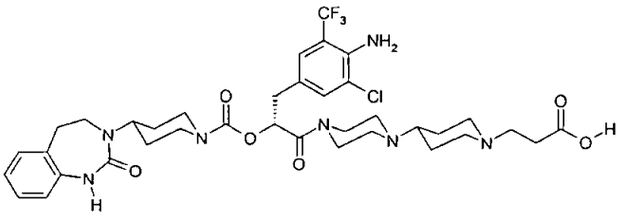
Rendimiento: 45 mg (31 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

R_f = 0,57 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 7.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-carboxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 6.1 a partir de 30 mg (0,04 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 1,4 mg (0,06 mmol) de LiOH.

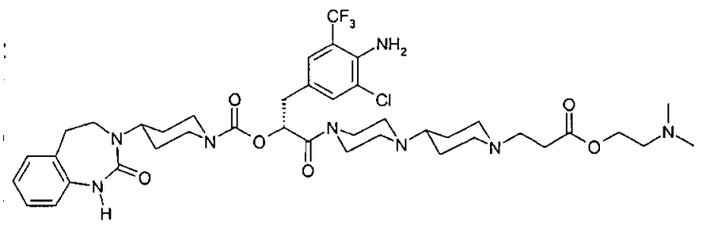
Rendimiento: 15 mg (51 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 776/778 (Cl)

R_f = 0,13 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 7.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-{1-[2-(2-dimetilamino-etoxicarbonil)-etil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



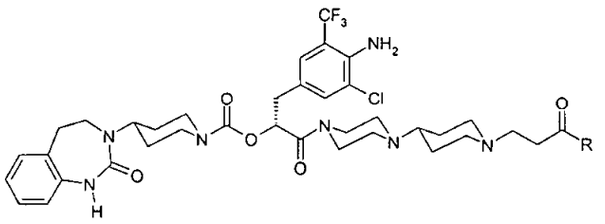
A una solución de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-carboxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 48 mg (0,15 mmol) de TBTU y 21 µl (0,15 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se añadieron 15 µl (0,15 mmol) de 2-dimetilamino-etanol y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

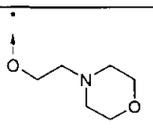
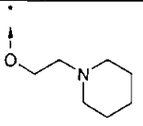
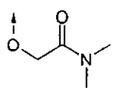
Rendimiento: 22 mg (20 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 849/851 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,8 min (método B)

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 100 mg (Ejemplos 7.3 y 7.4) o bien a partir de 95 mg (Ejemplo 7.5) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-carboxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y la correspondiente cantidad del respectivo componente alcohólico:

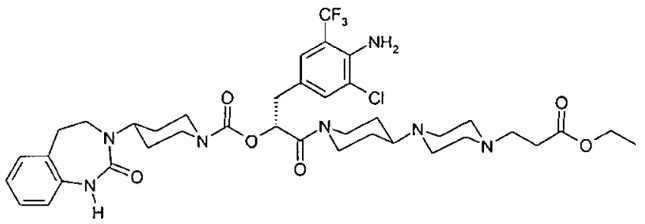


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
7.3		17	891/893 $[M+H]^+$	2,1 min B:
7.4		39	889/891 $[M+H]^+$	2,7 min B:
7.5		16	863/865 $[M+H]^+$	3,1 min B:

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)

Ejemplo 8

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 28 µl (0,20 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 54 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido 3-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-propiónico (amina A3) y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

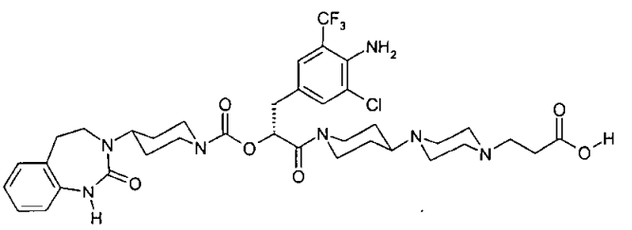
Rendimiento: 77 mg (53 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

R_f = 0,58 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 8.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[4-(2-carboxi-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 6.1 a partir de 60 mg (0,07 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo -etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidi n-1-carboxílico y 2,9 mg (0,12 mmol) de LiOH.

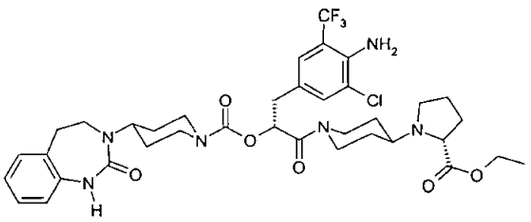
Rendimiento: 40 mg (70 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 776/778 (Cl)

R_f = 0,14 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 9

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((R)-2-etoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-ca rboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidi n-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 28 µl (0,20 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 45 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido (*R*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-carboxílico y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

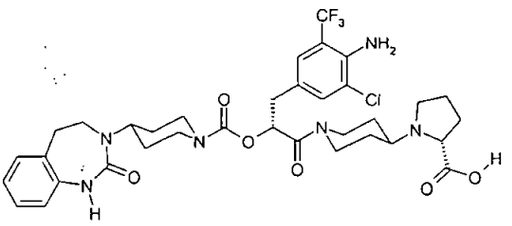
Rendimiento: 77 mg (56 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,4 min (método B)

Ejemplo 9.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((R)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carbox ílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 6.1 a partir de 60 mg (0,08 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*R*)-2-etoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 2,9 mg (0,12 mmol) de LiOH.

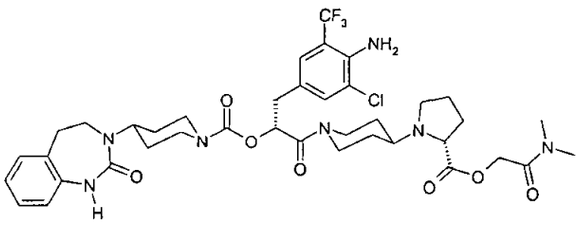
Rendimiento: 42 mg (73 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 735/737 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,3 *min (método B)*

Ejemplo 9.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*R*)-2-dimetilcarbamoilmetoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 50 mg (0,07 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*R*)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 25 mg (0,08 mmol) de TBTU y 11 µl (0,08 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 8,1 mg (0,08 mmol) de 2-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-acetamida y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

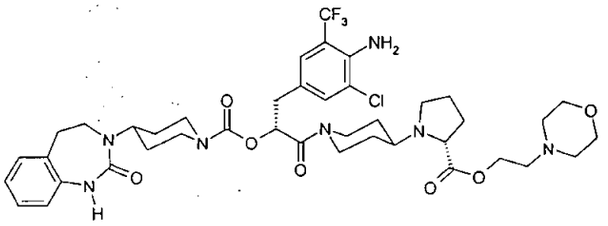
Rendimiento: 38 mg (68 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,9 min (método A)

Ejemplo 9.3

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[(*R*)-2-(2-morfolin-4-il-etoxicarbonil)-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 9.2 a partir de 50 mg (0,07 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*R*)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 10,3 mg (0,08 mmol) de 2-morfolin-4-il-etanol.

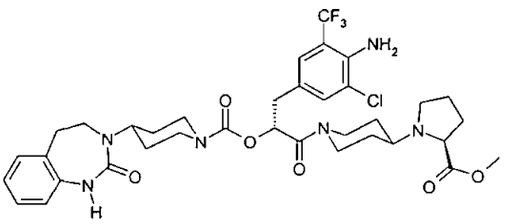
Rendimiento: 35 mg (61 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 848/850 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,6 min (método A)

Ejemplo 10

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*S*)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 9 a partir de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 42 mg (0,20 mmol) de éster metílico del ácido (*S*)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-carboxílico.

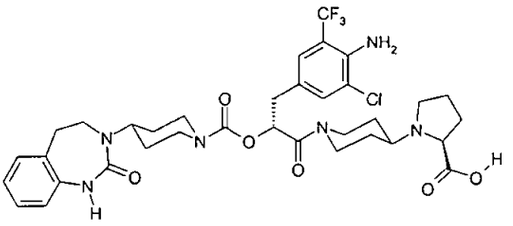
Rendimiento: 80 mg (59 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 749/751 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,3 min (método B)

Ejemplo 10.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*S*)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 60 mg (0,08 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*S*)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 3 ml de THF se añadió una solución de 2,9 mg (0,12 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno, el residuo se tomó en 1 ml de agua, se mezcló con ácido fórmico hasta la reacción ácida y se extrajo con EtOAc hasta agotar. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se tomó en un poco de agua y acetonitrilo y se liofilizó.

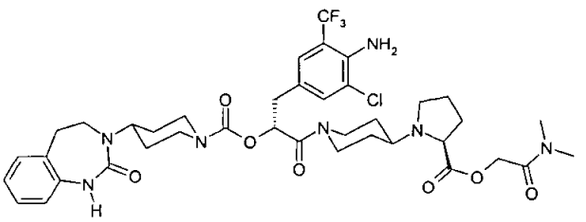
Rendimiento: 51 mg (87 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 735/737 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,3 min (método B)

Ejemplo 10.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*S*)-2-dimetilcarbamoilmetoxicarbonil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 9.2 a partir de 70 mg (0,10 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*S*)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 11 mg (0,11 mmol) de 2-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-acetamida.

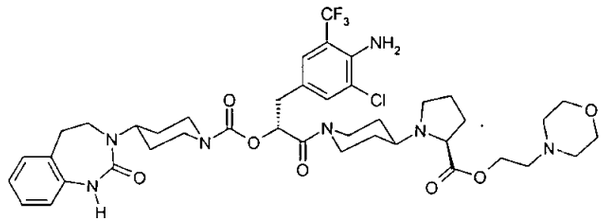
Rendimiento: 45 mg (58 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,0 min (método A)

Ejemplo 10.3

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[(*S*)-2-(2-morfolin-4-il-etoxicarbonil)-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 9.2 a partir de 70 mg (0,10 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-((*S*)-2-carboxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 13,2 mg (0,11 mmol) de 2-morfolin-4-il-etanol.

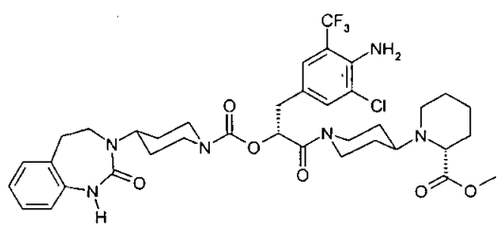
Rendimiento: 54 mg (59 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 848/850 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,6 min (método A)

Ejemplo 11

Éster metílico del ácido (*R*)-1'-{(*R*)-3-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 56 µl (0,40 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 57 mg (0,20 mmol) de éster metílico del ácido (R)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico (aplicado como sal de acetato) y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

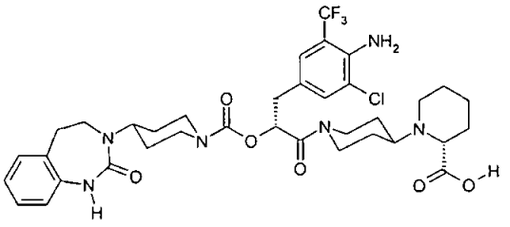
Rendimiento: 59 mg (43 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

R_f = 0,50 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 11.1

Ácido (*R*)-1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 6.1 a partir de 40 mg (0,05 mmol) de éster metílico del ácido (*R*)-1'-{(R)-3-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico y 1,9 mg (0,08 mmol) de LiOH.

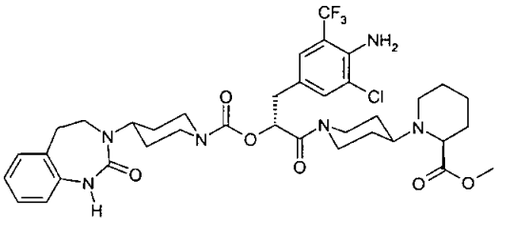
Rendimiento: 10 mg (25 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 747/749 (Cl)

R_f = 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 12

Éster metílico del ácido (*S*)-1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 11 a partir de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 45 mg (0,20 mmol) de éster metílico del ácido (S)-[1,4']bipiperidinil-2-carboxílico.

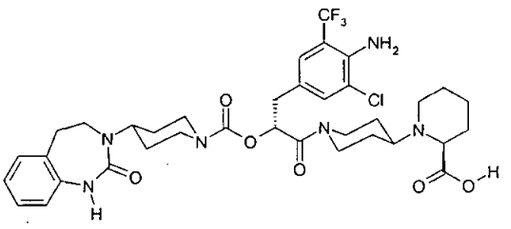
Rendimiento: 33 mg (24 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

R_f = 0,44 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 12.1

Ácido (*S*)-1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 6.1 a partir de 20 mg (0,03 mmol) éster metílico del ácido (*S*)-1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1,4'-bipiperidinil-2-carboxílico y 1,2 mg (0,05 mmol) de LiOH.

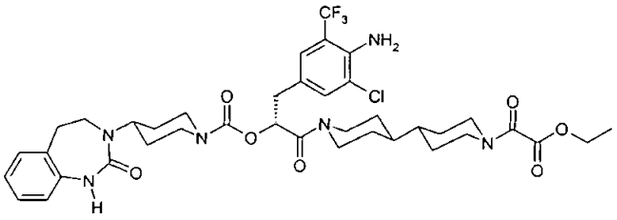
Rendimiento: 3 mg (15 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 747/749 (Cl)

R_f = 0,29 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 13

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxioxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 2 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 70 µl (0,50 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 54 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-oxo-acético (amina A4) y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

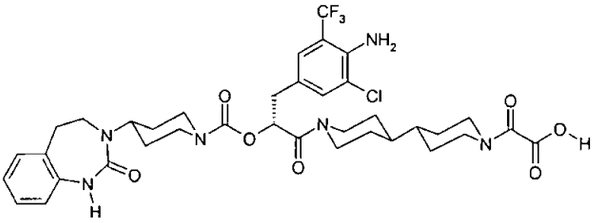
Rendimiento: 88 mg (61 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 4,5 min (método B)

Ejemplo 13.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-oxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 6.1 a partir de 40 mg (0,05 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxioxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 3,6 mg (0,15 mmol) de LiOH.

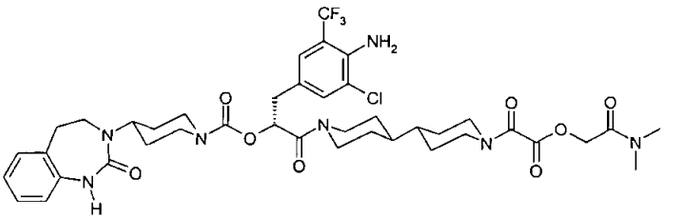
Rendimiento: 26 mg (67 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 5,0 min (método C)

Ejemplo 13.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-dimetilcarbamoilmetoxioxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 7.2 a partir de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-oxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 15 mg (0,15 mmol) de 2-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-acetamida.

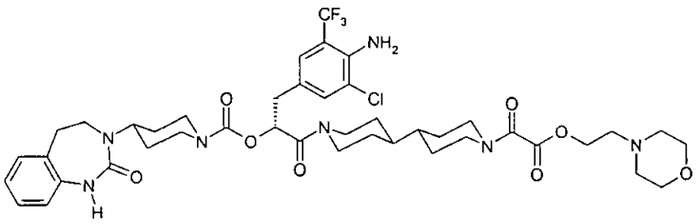
Rendimiento: 70 mg (63 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 862/864 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 4,1 min (método B)

Ejemplo 13.3

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(2-morfolin-4-il-etoxioxalil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 9.2 a partir de 100 mg (0,13 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-oxalil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 18 µl (0,15 mmol) de 2-morfolin-4-il-etanol.

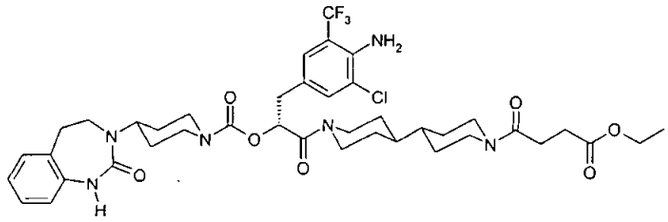
Rendimiento: 69 mg (60 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 890/892 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,6 min (método B)

Ejemplo 14

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(3-etoxicarbonil-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,18 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de DMF se añadieron 64 mg (0,20 mmol) de TBTU y 28 µl (0,50 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 min a TA. A la mezcla de reacción se agregaron 59 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido 4-[4,4']bipiperidinil-1-il-4-oxo-butírico (amina A5) y se agitó durante la noche a TA. Después de filtrar a través de un filtro por inyección, la solución de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

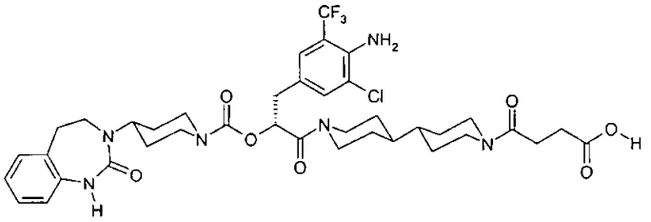
Rendimiento: 61 mg (41 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 833/835 (Cl)

R_f = 0,61 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 14.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(3-carboxi-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 40 mg (0,05 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(3-etoxi-carbonil-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de THF se añadió una solución de 1,9 mg (0,08 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno, el residuo se tomó en 1 ml de agua, se mezcló con ácido fórmico hasta la reacción ácida y con 1 ml de acetonitrilo y se liofilizó. El residuo se tomó en 1 ml de DMF y se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

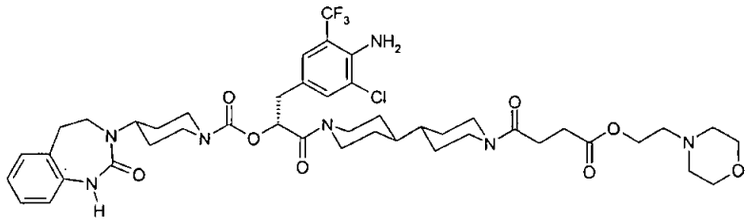
Rendimiento: 19 mg (39 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)

R_f = 0,16 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 14.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{1'-[3-(2-morfolin-4-il-etoxicarbonil)-propionil]-4,4'-bipiperidinil-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 9.2 a partir de 100 mg (0,12 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(3-carboxi-propionil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 17 µl (0,14 mmol) de 2-morfolin-4-il-etanol.

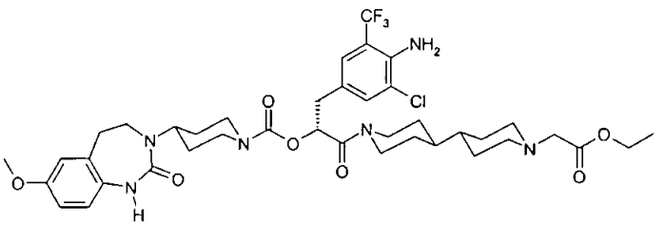
Rendimiento: 16 mg (14 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^{2+}$ = 459/460 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,7 min (método B)

Ejemplo 15

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



15a) (*R*)-2-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-etoxicarbonil-etiléster del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 0,79 g (6,42 mmol) de DMAP en 50 ml de piridina se añadieron 1,29 g (6,42 mmol) de éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico y se agitó durante 1 h a TA. Una solución de 2,00 g (6,42 mmol) de éster etílico del ácido (*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-hidroxi-propiónico en 15 ml de piridina se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Luego se realizó la adición en porciones de 1,77 g (6,42 mmol) de 7-3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-2-ona. La suspensión se agitó durante 72 h a TA y luego se concentró al vacío. El residuo se mezcló con 200 ml de EtOAc, se lavó con 200 ml de solución al 15% de K_2CO_3, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/NH_3 95:5).

Rendimiento: 1,80 g (46 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 613/615 (Cl)

R_f = 0,50 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

15b) (*R*)-2-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 1,80 g (2,94 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-etoxicarbonil-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 50 ml de THF se añadió una solución de 0,11 g (4,50 mmol) de LiOH en 50 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se eliminó el THF al vacío, se diluyó con 100 ml de agua y se acidificó con HCl 1 M. La sustancia precipitada se filtró por succión, se lavó con 50 ml de agua y se secó a 65 °C en una estufa de secado al vacío.

Rendimiento: 1,60 g (93 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 585/587 (Cl)

15c) (*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparado de forma análoga al Ejemplo 9 a partir de 100 mg (0,17 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 48 mg (0,19 mmol) de éster etílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético.

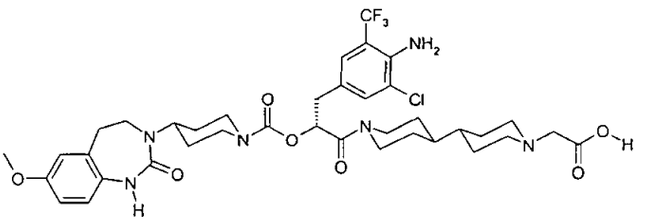
Rendimiento: 58 mg (41 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 821/823 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,0 min (método B)

Ejemplo 15.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 20 mg (0,02 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de THF se añadió una solución de 1 mg (0,04 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Para completar la reacción, se mezcló nuevamente con una solución de 1 mg de LiOH en 1 ml de agua y se agitó durante otras 3 h a TA. Se eliminó el disolvente en una corriente de nitrógeno, se extrajo el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua y se sometió al producto a una liofilización.

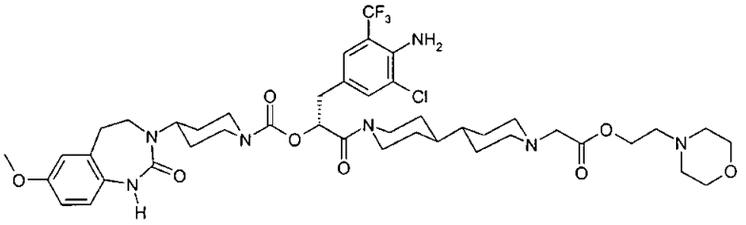
Rendimiento: 14 mg (72 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 793/795 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,6 min (método B)

Ejemplo 15.2

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(2-morfolin-4-il-etoxicarbonil-metil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 230 mg (0,29 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de DMF se añadieron 113 mg (0,35 mmol) de TBTU, 84 µl (0,60 mmol) de trietilamina y 39 mg (0,30 mmol) de 2-morfolin-4-il-etanol y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La solución de reacción se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$, el producto generado se filtró por succión y se secó a 40 °C. El producto crudo se disolvió en 25 ml de isopropanol seco y se precipitó como sal con HCl 0,5 M en isopropanol. Se filtró el precipitado, se lo lavó con 5 ml de isopropanol y 30 ml de DIPE y se secó durante la noche a 30 °C en una estufa de secado al vacío.

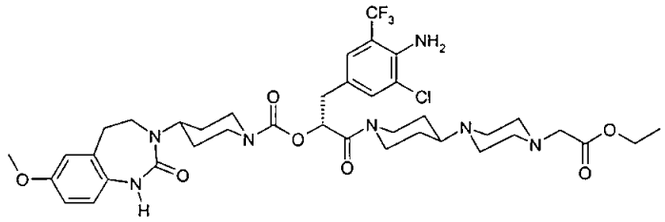
Rendimiento: 90 mg (34 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 906/908 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,1 min (método B)

Ejemplo 16

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 9 a partir de 100 mg (0,17 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 49 mg (0,19 mmol) de éster etílico del ácido (4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-acético.

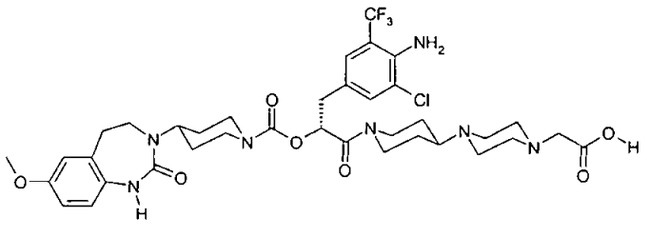
Rendimiento: 62 mg (44 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 822/824 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,9 min (método B)

Ejemplo 16.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 15.1 a partir de 20 mg (0,02 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 2 mg (0,08 mmol) de LiOH.

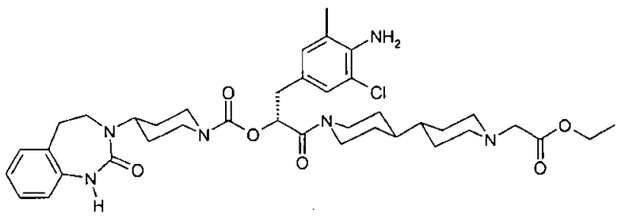
Rendimiento: 19 mg (99 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 794/796 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,6 min (método B)

Ejemplo 17

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-metil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



17a) Éster metílico del ácido (*Z*,*E*)-2-acetilamino-3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-acrílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron a una mezcla de 72,8 g (330 mmol) de 4-bromo-2-cloro-6-metil-fenilamina y 58,0 g (397 mmol) de éster metílico del ácido 2-acetilamino-acrílico en 970 ml de trietilamina y 1,2 l de acetonitrilo 15,4 g (49,1 mmol) de tri-*o*-tolil-fosfano y 11,0 g (49,0 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 80 °C. Tras filtrar, la solución de reacción se filtró, se concentró al vacío, el residuo se agitó con 350 ml de agua y 350 ml de EtOAc. Los disolventes se

decantaron, el residuo se volvió a agitar con 300 ml de EtOAc, se filtró por succión, se lavó con un poco de EtOAc y MTBE y se secó a 60 °C.

Rendimiento: 40,6 g (44 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 283/285 (Cl)

R_f = 0,47 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

17b) Ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-2-oxo-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó una solución de 28,0 g (99,0 mmol) de éster metílico del ácido (*Z*,*E*)-2-acetilamino-3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-acrílico en 250 ml de 1,4-dioxano y 125 ml de HCl (4 M) durante 6 h a 80 °C. Se eliminaron los disolventes al vacío, se trituró el residuo con isopropanol y DIPE, se filtró el precipitado por succión y se lo secó a 60 °C. El producto se generó como sal de hidrocloruro, que se hizo reaccionar sin purificación.

Rendimiento: 26,0 g (99 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 226/228 (Cl)

R_f = 0,15 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

17c) Éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota a una solución enfriada hasta aproximadamente -30 °C de 13,0 g (49,2 mmol) de ácido 3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-2-oxo-propiónico y 17,0 ml (122,3 mmol) de trietilamina en 175 ml de THF una solución de 27,0 g (84,2 mmol) de (1*R*)-B-clorodiisopinocanfenilborano en 75 ml de THF en un lapso de 15 min. Una vez terminada la adición, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A la mezcla de reacción se agregaron gota a gota bajo enfriamiento con hielo 150 ml de NaOH 1 M. Se mezcló con 200 ml de EtOAc, se agitó durante 15 min, la fase acuosa se separó y se lavo la fase orgánica dos veces con 50 ml de NaOH 1 M por vez, una vez con 40 ml de agua y se la acidificó con HCl 4 M. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se mezcló con 250 ml de HCl metanólico (1,25 M) y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en un poco de PE y EtOAc, se vertió en gel de sílice y se eluyó con PE/EtOAc (2:1). Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron.

Rendimiento: 6,0 g (50 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 244/246 (Cl)

R_f = 0,74 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

17d) (*R*)-2-(4-Amino-3-cloro-5-metil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Se preparó de forma análoga al Ejemplo 1e a partir de 6,0 g (24,6 mmol) de éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 6,1 g (24,9 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-2-ona.

El producto crudo de éster metílico se disolvió en 100 ml de THF y se mezcló con una solución de 1,0 g (40,9 mmol) de LiOH en 50 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA, se diluyó con agua y se eliminó el disolvente orgánico al vacío. La fase acuosa se lavó con 60 ml de EtOAc, se acidificó con 21 ml de HCl 4 M y se agitó durante 15 min a TA. Se extrajo tres veces con 150 ml de DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente DCM a DCM/MeOH/NH_3 70:27:3).

Rendimiento: 0,88 g (7 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 501/503 (Cl)

R_f = 0,17 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

17e) (*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-metil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparado de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de 100 mg (0,20 mmol) de éster (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-metil-fenil)-1-carboxi-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 56 mg (0,22 mmol) de éster etílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético

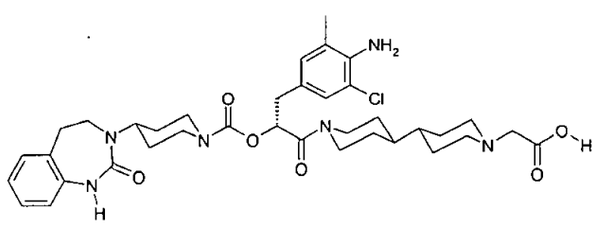
Rendimiento: 19 mg (13 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 737/739 (Cl)

R_f = 0,72 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 17.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-metil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 80 mg (0,11 mmol) de éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-metil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonil-metil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de THF se añadió una solución de 7,0 mg (0,29 mmol) de LiOH en 5 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se eliminó el THF al vacío, se mezcló el residuo acuoso con 0,35 ml de HCl 1 M y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

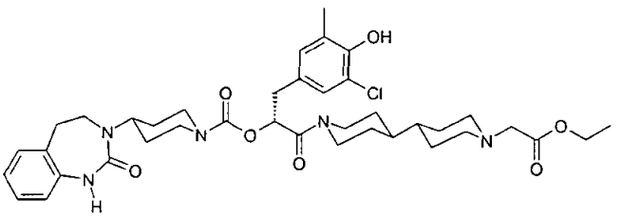
Rendimiento: 8 mg (10 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 709/711 (Cl)

R_f = 0,21 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 18

Éster (*R*)-1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



18a) 2-Benciloxi-5-bromo-1-cloro-3-metil-benceno

A una suspensión de 10,2 g (46,1 mmol) de 4-bromo-2-cloro-6-metil-fenol y 30,0 g (217 mmol) de K_2CO_3 en 130 ml de DMF se añadieron 7,0 ml (57,7 mmol) de bromuro de bencilo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se filtró de componentes insolubles, se concentró el filtrado al vacío, se mezcló con agua y se extrajo hasta agotar con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 14,0 g (98 % de la teoría)

R_f = 0,91 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18b) Éster metílico del ácido (*Z,E*)-2-acetilamino-3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metil-fenil)-acrílico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron a una mezcla de 28,0 g (89,9 mmol) de 2-benciloxi-5-bromo-1-cloro-3-metil-benceno y 15,0 g (103 mmol) de éster metílico del ácido 2-acetilamino-acrílico en 260 ml de trietilamina y 400 ml de

acetonitrilo 4,4 g (14,0 mmol) de tri-*o*-tolil-fosfano y 3,2 g (14.3 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 80 °C. Después de enfriar, la solución de reacción se concentró al vacío, el residuo se agitó con 100 ml de agua, 50 ml de EtOAc y 50 ml de PE y se filtró de componentes insolubles. El residuo se tomó en DCM/MeOH (5:1), se mezcló con carbón activado, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 12,5 g (37 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 374/376 (Cl)

R_f = 0,67 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18c) Ácido 3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metil-fenil)-2-oxo-propiónico

A una solución de 18,4 g (49,2 mmol) de éster metílico del ácido (*Z*,*E*)-2-acetilamino-3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metilfenil)-acrílico en 150 ml de 1,4-dioxano se añadieron 75 ml de HCl 4 M y la mezcla de reacción se calentó durante la noche a reflujo. Se eliminó el 1,4-dioxano al vacío, se filtró el producto precipitado, se lo volvió a disolver en DIPE y se secó sobre $MgSO_4$. Después de separar el agente de secado y el disolvente, el residuo se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 15,5 g (99 % de la teoría)

ESI-MS: $(M-H)^-$ = 317/319 (Cl)

R_f = 0,20 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18d) Éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota a una solución enfriada hasta aproximadamente -30 °C de 15,5 g (48,6 mmol) de ácido 3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metil-fenil)-2-oxo-propiónico y 9,2 ml (66,2 mmol) de trietilamina en 200 ml de THF una solución de 27,6 g (86,0 mmol) de (1*R*)-B-clorodiisopinocanfeilborano en 100 ml de THF en un lapso de 15 min. Una vez terminada la adición, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A la mezcla de reacción se agregaron bajo enfriamiento con hielo 240 ml de NaOH 1 M. Se mezcló con 400 ml de EtOAc, se agitó durante 15 min, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó dos veces con 100 ml de NaOH 1 M por vez y una vez con 100 ml de agua. Las fases orgánicas reunidas se acidificaron con HCl semiconcentrado, se extrajeron dos veces con 150 ml de EtOAc por vez y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, se mezcló el residuo oleoso con 150 ml de HCl metanólico (1,25 M) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se concentró al vacío, el residuo se mezcló con 70 ml de

solución al 15% de K_2CO_3 y se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc por vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Rendimiento: 7,0 g (43 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+NH_4)^+$ = 352/354 (Cl)

R_f = 0,87 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18e) (*R*)-2-(4-benciloxi-3-cloro-5-metil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparado de forma análoga al Ejemplo 1e a partir de 7,0 g (20,9 mmol) de éster metílico del ácido (*R*)-3-(4-benciloxi-3-cloro-5-metil-fenil)-2-hidroxi-propiónico y 5,2 g (21,2 mmol) de 3-piperidin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-2-ona.

El producto crudo de éster metílico se disolvió en 150 ml de THF y se mezcló con una solución de 0,5 g (20,7 mmol) de LiOH en 50 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se diluyó con agua y el disolvente orgánico se eliminó al vacío. La fase acuosa se lavó dos veces con 60 ml de EtOAc por vez, se acidificó con 21 ml de HCl 4 M y el aceite formado se extrajo con EtOAc hasta agotar. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se trituró con DIPE y se filtró con succión.

Rendimiento: 3,3 g (26 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 592/594 (Cl)

R_f = 0,35 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18f) (*R*)-1-carboxi-2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una suspensión de 2,75 g (4,65 mmol) de (*R*)-2-(4-benciloxi-3-cloro-5-metil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 1,0 g de rodio en óxido de aluminio en 150 ml de MeOH se hidrogenó durante 18 h a 40 °C y 50 psi de presión de hidrógeno. Para completar la reacción, se volvió a mezclar con 0,5 g de rodio en óxido de aluminio y se hidrogenó durante otras 6 h. El catalizador se filtró con succión y el filtrado se concentró al vacío El residuo que contaminado con aproximadamente el 50% del correspondiente éster metílico se disolvió en 25 ml de THF y se mezcló con una solución de 250 mg (10,23 mmol) de LiOH en 15 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se eliminó el THF al vacío, se mezcló con agua y 10,5 ml de HCl 1 M, se filtró el producto generado por succión, se lo lavó con un poco de agua y se lo secó a 60 °C.

Rendimiento: 2,1 g (90 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 502/504 (Cl)

R_f = 0,12 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

18g) (*R*)-1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-bencil)-2-(1'-etoxicarbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Preparado de forma análoga al Ejemplo 5 a partir de 100 mg (0,20 mmol) de éster (*R*)-1-carboxi-2-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 51 mg (0,20 mmol) de éster etílico del ácido [4,4']bipiperidinil-1-il-acético

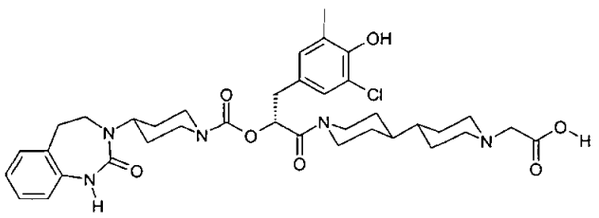
Rendimiento: 14 mg (9 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 738/740 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

Ejemplo 18.1

Éster (*R*)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-bencil)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de 38 mg (0,05 mmol) de éster (*R*)-1-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-bencil)-2-(1'-etoxi-carbonilmetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etílico del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de THF se añadió una solución de 2,0 mg (0,08 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a TA. La solución de reacción se acidificó con HCl 1 M y se purificó por medio de HPLC. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

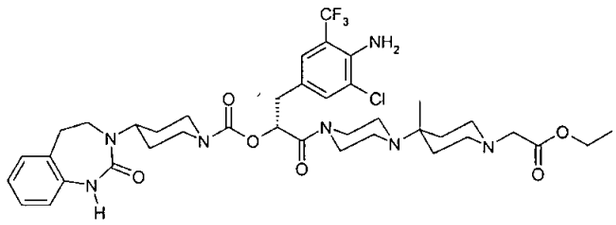
Rendimiento: 30 mg (82 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 710/712 (Cl)

R_f = 0,20 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 19

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-etoxicarbonilmetil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de 250 mg (0,45 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 250 mg (0,50 mmol) de éster etílico del ácido (4-metil-4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-acético (Ejemplo A7f) y 160 mg (0,50 mmol) de TBTU en 2 ml de DMF se añadieron 0,25 ml (1,18 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Se concentró al vacío y el residuo se purificó vía HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

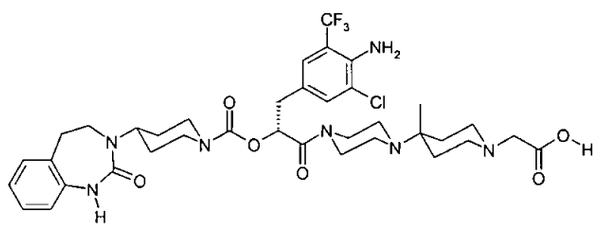
Rendimiento: 225 mg (62 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

Ejemplo 19.1

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A 100 mg (0,12 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-etoxi-carbonilmetil-4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de THF se añadió una solución de 10,0 mg (0,42 mmol) de LiOH en 5 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se mezcló con 0,42 ml (0,42 mmol) de HCl 1 M y se concentró al vacío. El residuo se tomó con un poco de DCM/MeOH (1:1), se filtró sobre un poco de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (1:1). El filtrado se concentró al vacío y se secó a alto vacío.

Rendimiento: 95 mg (98 % de la teoría)

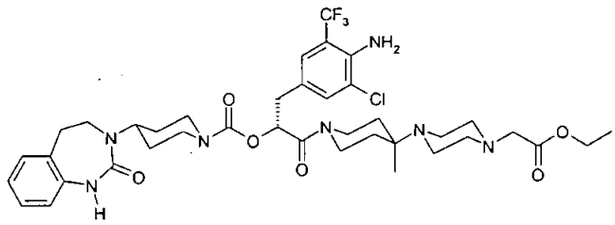
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,9 min (método B)

607

Ejemplo 20

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-4-metil-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de 250 mg (0,45 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 140 mg (0,49 mmol) de éster etílico del ácido [4-(4-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-acético (Ejemplo A8b) y 160 mg (0,50 mmol) de TBTU en 2 ml de DMF se añadieron 0,10 ml (0,72 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. Se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (Alox, gradiente DCM/MeOH 40:1 a 30:1). Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

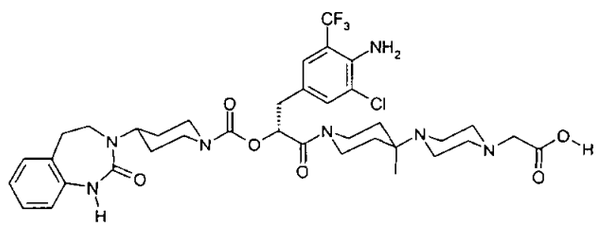
Rendimiento: 178 mg (49 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,8 min (método B)

Ejemplo 20.1

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-carboximetil-piperazin-1-il)-4-metil-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 19.1 a partir de 100 mg (0,12 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-il)-4-metil-piperidin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 10,0 mg (0,42 mmol) de LiOH.

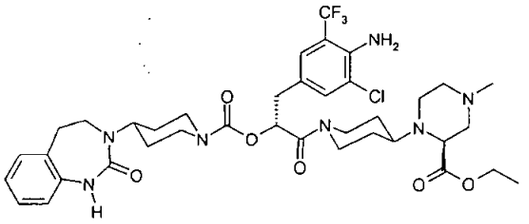
Rendimiento: 42 mg (44 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,3 min (método B)

Ejemplo 21

Éster etílico del ácido (*S*)-1-(1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico



A una mezcla de 260 mg (0,46 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 210 mg (0,58 mmol) de éster etílico del ácido (*S*)-4-metil-1-piperidin-4-il-piperazin-2-carboxílico (Ejemplo A9f) y 170 mg (0,53 mmol) de TBTU en 2,4 ml de DMF se añadieron 0,40 ml (2,88 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

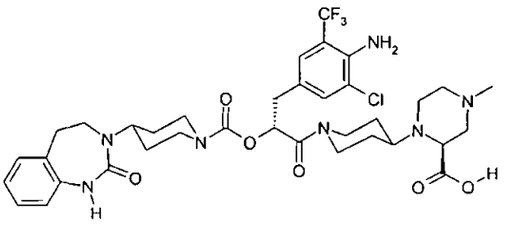
Rendimiento: 227 mg (61 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,4 min (método B)

Ejemplo 21.1

Ácido (*S*)-1-(1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico



A 80,0 mg (0,10 mmol) de éster etílico del ácido (*S*)-1-(1-{(*R*)-3-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-piperidin-4-il)-4-metil-piperazin-2-carboxílico en 1 ml de THF se añadieron 0,5 ml (1,00 mmol) de solución 2 M de LiOH y la mezcla de

reacción se agitó durante 20 h a TA. Se purificó sin elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

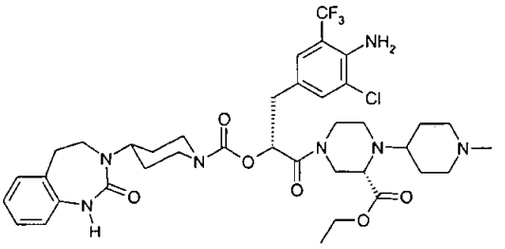
Rendimiento: 50 mg (65 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,0 min (método B)

Ejemplo 22

Éster etílico del ácido (*S*)-4-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



A una mezcla de 200 mg (0,36 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 150 mg (0,58 mmol) de éster etílico del ácido (*S*)-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico (Ejemplo A10c) y 140 mg (0,44 mmol) de TBTU en 2,0 ml de DMF se añadieron 0,25 ml (2,88 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. Se purificó sin ulterior elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

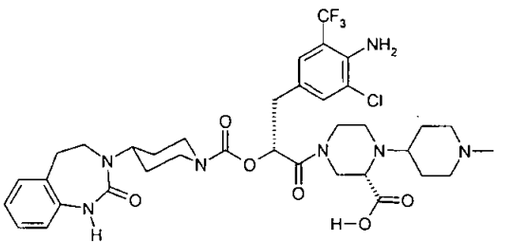
Rendimiento: 84 mg (29 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,5 min (método B)

Ejemplo 22.1

Ácido (*S*)-4-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



A 50,0 mg (0,06 mmol) de éster etílico del ácido (*S*)-4-{(*R*)-3-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-1-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico en 0,8 ml de THF se añadieron 0,26 ml (0,13 mmol) de solución 0,5 M de LiOH y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Para completar la reacción, se añadieron otros 50 µl (0,1 mmol) de solución 0,5 M de LiOH, se agitó durante otras 4 h a TA y luego se purificó la mezcla de reacción sin elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

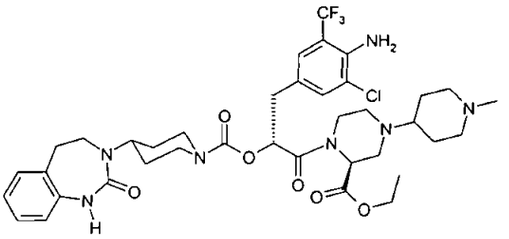
Rendimiento: 22 mg (46 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,9 min (método B)

Ejemplo 23

Éster etílico del ácido (*S*)-1-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



A una mezcla de 700 mg (1,26 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 430 mg (1,41 mmol) de éster etílico del ácido (*S*)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico (Ejemplo A11b) y 450 mg (1,40 mmol) de TBTU en 7 ml de DMF se añadieron 0,30 ml (2,16 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. Se concentró al vacío, se agitó el residuo con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo hasta agotar con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

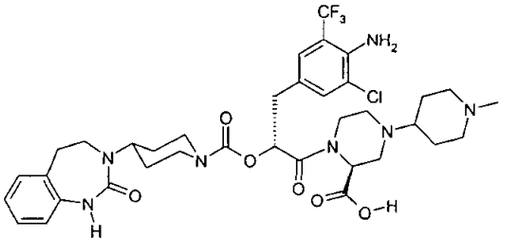
Rendimiento: 670 mg (67 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,4 min (método B)

Ejemplo 23.1

Ácido (*S*)-1-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 22.1 a partir de 80,0 mg (0,10 mmol) de éster etílico del ácido (*S*)-1-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-2-carboxílico y 0,46 ml (0,23 mmol) de solución 0,5 M de LiOH.

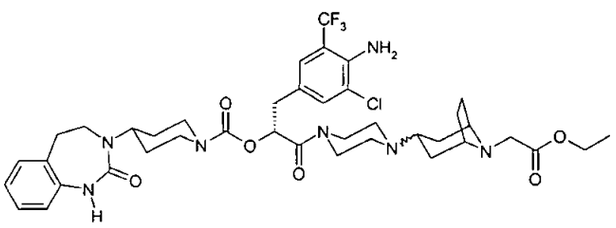
Rendimiento: 53 mg (69 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 764/766 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,9 min (método B)

Ejemplo 24

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(8-etoxicarbonilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 128 mg (0,40 mmol) de TBTU y 56 µl (0,40 mmol) de trietilamina en 2 ml de DMF se añadieron 113 mg (0,40 mmol) de éster etílico del ácido (3-piperazin-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-acético (Ejemplo A12d) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se purificó sin ulterior elaboración por HPLC; Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron al vacío

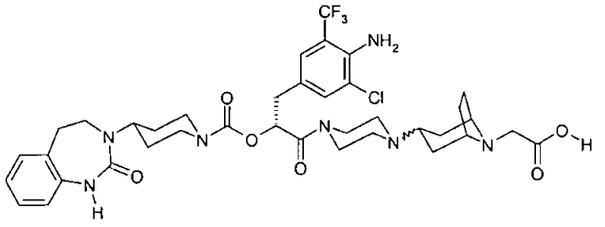
Rendimiento: 156 mg (53 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 818/820 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,1 min (método B)

Ejemplo 24.1

(*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(8-carboximetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A 40,0 mg (0,05 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(8-etoxicarbonilmetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de THF se añadió una solución de 1,92 mg (0,08 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Los disolventes se eliminaron en corriente de nitrógeno y el residuo se purificó por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

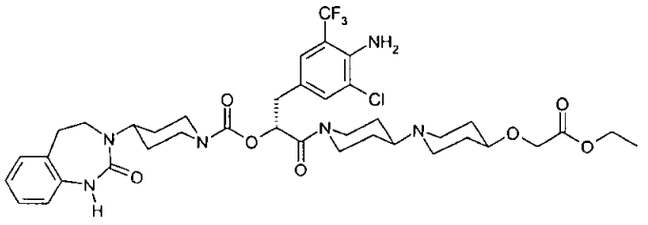
Rendimiento: 13 mg (34 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 790/792 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,7 min (método B)

Ejemplo 25

(*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-etoxicarbonilmetoxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de 300 mg (0,54 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 220 mg (0,64 mmol) de éster etílico del ácido ([1,4']bipiperidinil-4-iloxi)-acético (Ejemplo A13c) y 200 mg (0,62 mmol) de TBTU en 3 ml de DMF se añadieron 0,30 ml (2,16 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Se mezcló con hielo y solución saturada de $NaHCO_3$ y se filtró el precipitado. Se tomó en DCM y un poco de EtOH y se secó sobre Na_2SO_4.

Después de eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

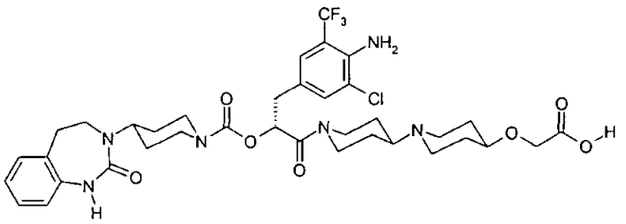
Rendimiento: 170 mg (39 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 807/809 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,7 min (método B)

Ejemplo 25.1

(*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-carboximetoxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A 100 mg (0,12 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-etoxicarbonil-metoxi-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 8 ml de THF se añadió una solución de 8,00 mg (0,33 mmol) de LiOH en 2,5 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Se mezcló con 0,34 ml (0,34 mmol) de HCl 1 M y se concentró al vacío. El residuo se tomó en DCM/MeOH, se filtró sobre un poco de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH (7:3). Se concentró al vacío y se secó el residuo a alto vacío.

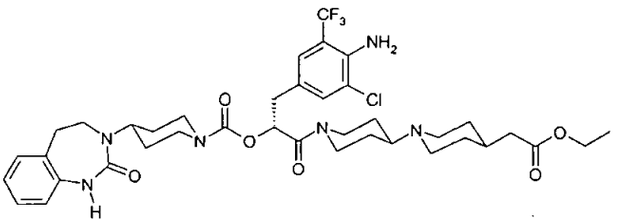
Rendimiento: 61 mg (63 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 779/781 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

Ejemplo 26

(*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-etoxicarbonilmetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A 650 mg (1,17 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f) en 30 ml de THF y 5 ml de DMF se añadieron 200 µl (1,43 mmol) de trietilamina y 414 mg (1,29 mmol) de TBTU y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA. Luego se realizó la adición de 422 mg (1,29 mmol) de éster etílico del ácido [1,4']bipiperidinil-4-il-acético (A14b) y 330 µl (2,38 mmol) de trietilamina en 10 ml de DCM y posterior agitación a TA durante 18 h. Se mezcló con 50 ml de solución semisaturada de $NaHCO_3$, se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc por vez, se lavaron las fases orgánicas combinadas con 50 ml de solución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4. Tras separar el agente de secado y el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 95:5:0.5). Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron al vacío, el residuo se mezcló agitando con DIPE, se filtró con succión y se secó.

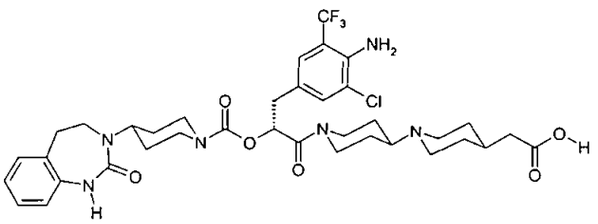
Rendimiento: 646 mg (70 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 791/793 (Cl)

R_f = 0,33 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

Ejemplo 26.1

(*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-carboximetil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A 100 mg (0,13 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-etoxicarbonil-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 10 ml de THF se añadió una solución de 5,00 mg (0,21 mmol) de LiOH en 3 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA. Se concentró al vacío hasta sequedad, se tomó el residuo en 1 ml de DMF y se lo purificó por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

Rendimiento: 22 mg (22 % de la teoría)

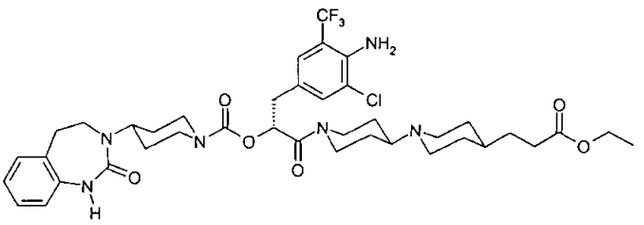
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

613

Ejemplo 27

(*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 24 a partir de 500 mg (0,90 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f) y 341 mg (1,00 mmol) de éster etílico del ácido 3-[1,4']bipiperidinil-4-il-propiónico (Ejemplo A15b).

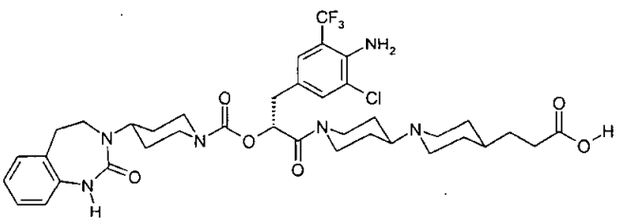
Rendimiento: 340 mg (47 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 805/807 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,6 min (método B)

Ejemplo 27.1

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(2-carboxi-etil)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A 50 mg (0,06 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(2-etoxicarbonil-etil)-1,4'-bipiperidinil-1'-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 3 ml de THF se añadió una solución de 2,40 mg (0,10 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. El THF se eliminó en corriente de nitrógeno, el residuo se tomó en un poco de agua y se purificó por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

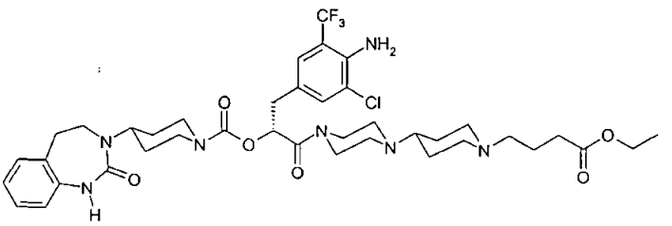
Rendimiento: 38 mg (79 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 777/779 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,4 min (método B)

Ejemplo 28

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(3-etoxicarbonil-propil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de 500 mg (0,90 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 321 mg (1,00 mmol) de TBTU y 0,14 ml (1,00 mmol) de trietilamina en 10 ml de DMF se añadieron 283 mg (1,00 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-piperazin-1-il-piperidin-1-il)-butírico (Ejemplo A16b) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Se purificó sin ulterior elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío, el residuo se agitó con solución saturada de $NaHCO_3$, se filtró y se secó.

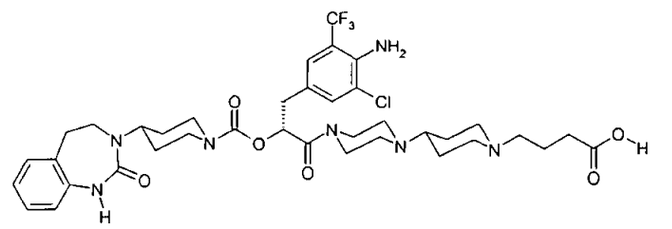
Rendimiento: 165 mg (22 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,1 min (método B)

Ejemplo 28.1

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(3-carboxi-propil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 27.1 a partir de 50 mg (0,06 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(3-etoxicarbonil-propil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico y 2,40 mg (0,10 mmol) de LiOH.

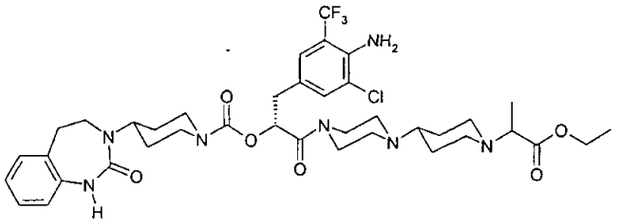
Rendimiento: 29 mg (60 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 792/794 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,0 min (método B)

Ejemplo 29

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(1-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



29a) -(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de 1,00 g (1,80 mmol) de (*R*)-2-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1-carboxi-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1f), 546 mg (1,80 mmol) de éster bencílico del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo A17b), 643 mg (2.00 mmol) de TBTU y 0,35 ml (2,50 mmol) de trietilamina en 10 ml de DMF se agitó durante la noche a TA. Se mezcló con 150 ml de solución al 15% de K_2CO_3, se filtró el precipitado por succión, se lo lavó con 30 ml de agua y se secó el producto crudo a 40 °C en una estufa de secado.

Rendimiento: 1,50 g (99 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 840/842 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,7 min (método B)

Una suspensión de 750 mg (0,89 mmol) del producto anterior y 600 mg de níquel Raney en 50 ml de MeOH se hidrogenó durante 30 h a TA y 3447 hPa. El catalizador se filtró por succión, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío, el residuo se alcalinizó con solución al 15% de K_2CO_3, se extrajo con 100 ml de EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. Tras eliminar el agente de secado y el disolvente, el residuo se agitó con 30 ml de DIPE, se filtró por succión y se secó.

Rendimiento: 280 mg (44 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 706/708 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 2,8 min (método B)

29b) (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(1-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de 140 mg (0,20 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico, 60,8 mg (0,44 mmol) de K_2CO_3 y 29 µl (0,22 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromopropiónico en 1,8 ml de DMF se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

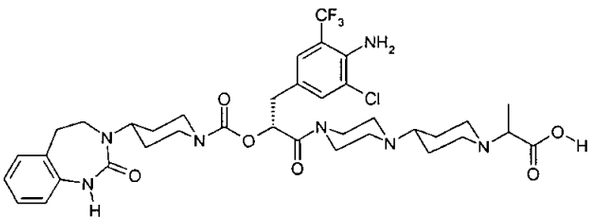
Rendimiento: 111 mg (69 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 806/808 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,1 min (método B)

Ejemplo 29.1

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(2-carboxi-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etílico del ácido 4-(1-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A 50 mg (0,06 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(1-etoxicarbonil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de THF se añadió una solución de 2,4 mg (0,10 mmol) de LiOH en 0,8 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y durante 4 h a 50 °C. Se purificó luego sin ulterior elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

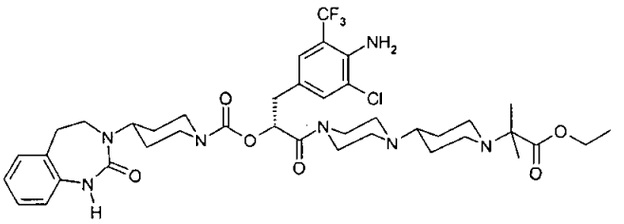
Rendimiento: 42 mg (87 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 778/780 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,0 min (método B)

Ejemplo 30

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una mezcla de 140 mg (0,20 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 29a), 60,8 mg (0,44 mmol) de K_2CO_3 y 45 µl (0,30 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico en 1,8 ml de DMF se agitó a 50 °C durante 12 h y luego durante 48 h a TA. El precipitado se filtró el y el filtrado se purificó sin elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío, el residuo se alcalinizó con solución saturada de $NaHCO_3$, el precipitado se filtró por succión, se lavó con 20 ml de agua y se secó a 40 °C.

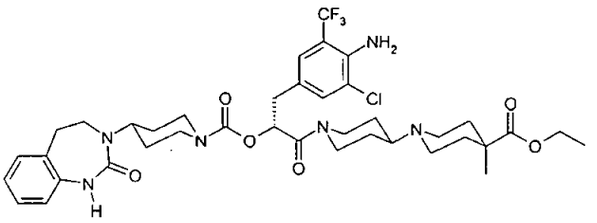
Rendimiento: 85 mg (52 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 820/822 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,0 min (método B)

Ejemplo 31

Éster etílico del ácido 1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4-metil-1,4'-bipiperidinil-4-carboxílico



Una mezcla de 127 mg (0,20 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1g), 68,5 mg (0,40 mmol) de éster etílico del ácido 4-metil-piperidin-4-carboxílico y 11 µl (0,2 mmol) de AcOH en 2 ml de DCM se agitó durante 2 h a TA, se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 2 h, luego se mezcló con 57,7 mg (0,26 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y se agitó durante la

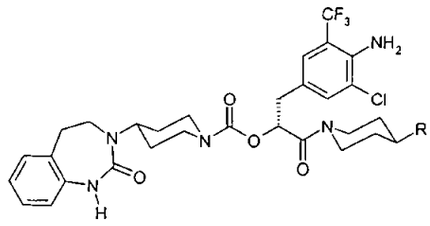
noche a 0 °C. La mezcla de reacción se purificó sin ulterior elaboración por medio de HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

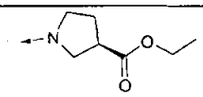
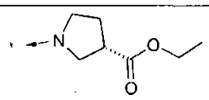
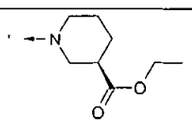
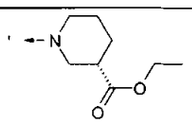
Rendimiento: 85 mg (54 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 791/793 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 7,7 min (método C)

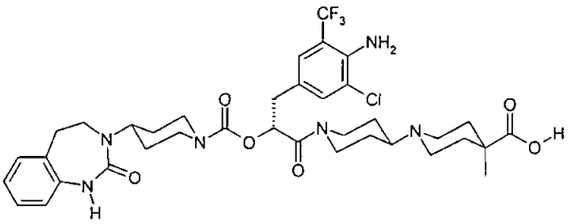
De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 127 mg de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-il)-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1g) y la cantidad necesaria del componente amina:



Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
31.1		23	763/765 $[M+H]^+$	7,2 min (C)
31.2		74	763/765 $[M+H]^+$	7,1 min (C)
31.3		75	777/779 $[M+H]^+$	7,3 min (C)
31.4		72	777/779 $[M+H]^+$	7,3 min (C)

Ejemplo 32

Ácido 1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4-metil-1,4'-bipiperidinil-4-carboxílico



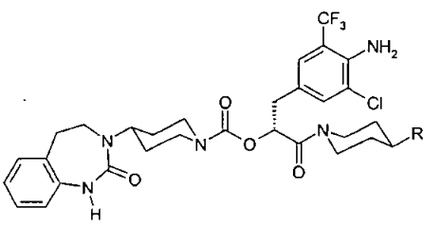
A 40 mg (0,05 mmol) de éster etílico del ácido 1'-{(*R*)-3-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboniloxi]-propionil}-4-metil-1,4'-bipiperidinil-4-carboxílico en 0,8 ml de THF se añadió una solución de 2,00 mg (0,08 mmol) de LiOH en 1 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y durante 8 h a 50 °C. Se purificó sin elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

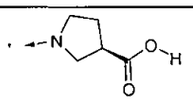
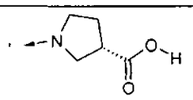
Rendimiento: *18 mg (47 % de la teoría)*

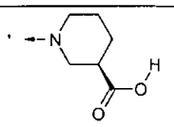
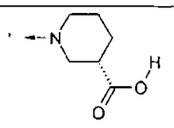
ESI-MS: $(M+H)^+$ = 763/765 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,5 min (método B)

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos a partir de 40 mg del correspondiente éster etílico, para lo cual fue necesaria sólo 1 hora para la hidrólisis a TA:

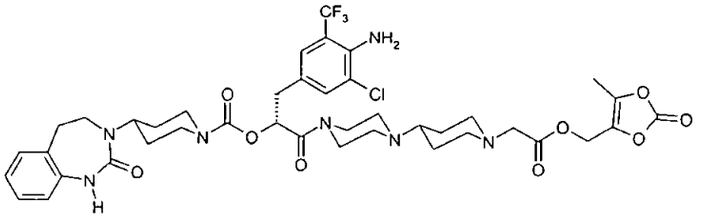


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
32.1		93	735/737 $[M+H]^+$	3,3 min B:
32.2		73	735/737 $[M+H]^+$	3,3 min B:

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Espectro de masas	Tiempo de retención HPLC (método)
32.3		73	749/751 $[M+H]^+$	3,3 min B:
32.4		80	749/751 $[M+H]^+$	3,5 min B:

Ejemplo 33

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-{4-[1-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxicarbonilmetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una mezcla de 185 mg (0,24 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 4.1), 25 mg (0,25 mmol) de $KHCO_3$ y 50 mg (0,26 mmol) de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona en 1 ml de DMF se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de inyección y se purificó por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

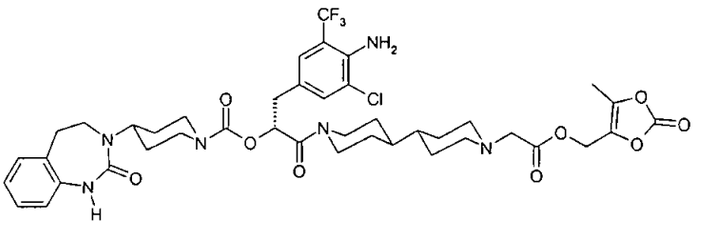
Rendimiento: 14 mg (7 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 876/878 (Cl)

R_f = 0,54 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 33.1

(*R*)-1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi-carbonilmetil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al Ejemplo 33 a partir de 150 mg (0,20 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 3.1) y 50 mg (0,26 mmol) de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona.

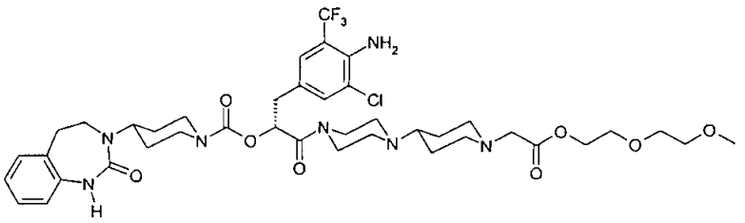
Rendimiento: 8 mg (5 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 875/877 (Cl)

R_f = 0,74 (gel de sílice, DCM/cic/MeOH/NH_3 70:15:15:2)

Ejemplo 34

(*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxicarbonil-metil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de 75 mg (0,10 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[4-(1-carboximetil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etiléster del ácido 4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 4.1), 35 mg (0,11 mmol) de TBTU y 28 µl (0,20 mmol) de trietilamina en 1 ml de DMF se añadieron 13 µl (0,11 mmol) de 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Se purificó sin elaboración por HPLC; las fracciones que contenían el producto se reunieron y se liofilizaron.

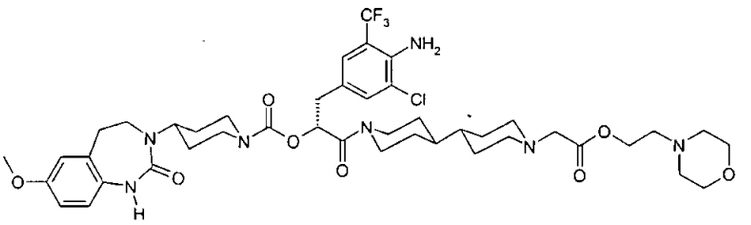
Rendimiento: 22 mg (26 % de la teoría)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 866/868 (Cl)

Tiempo de retención (HPLC): 3,2 min (método B)

Ejemplo 35

Éster (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-[1'-(2-morfolin-4-il-etoxicarbonil-metil)-4,4'-bipiperidinil-1-il]-2-oxo-etílico del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una mezcla de 230 mg (0,29 mmol) de (*R*)-1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(1'-carboximetil-4,4'-bipiperidinil-1-il)-2-oxo-etiléster del ácido 4-(7-metoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-1,3-benzdiazepin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 15.1), 113 mg (0,35 mmol) de TBTU, 84 µl (0,60 mmol) de trietilamina y 39,3 mg (0,30 mmol) de 2-morfolin-4-il-etanol en 5 ml de DMF se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$, el producto generado se filtró por succión y se secó a 40 °C. Se disolvió en 25 ml de isopropanol y se precipitó por adición de HCl 0,5 M en isopropanol como sal de hidrocloruro. Se filtró por succión, se lavó con 5 ml de isopropanol y 30 ml de DIPE y se secó a 30 °C en una estufa de secado al vacío.

Rendimiento:	90 mg (34 % de la teoría)
ESI-MS:	$(M+H)^+$ = 906/908 (Cl)
Tiempo de retención (HPLC):	3,1 min (método B)

Los siguientes ejemplos describen la preparación de formas de aplicación farmacéuticas, las cuales como sustancia activa contienen un compuesto arbitrario de la fórmula general I:

Ejemplo I

Cápsulas para la inhalación de polvo 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 el 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 propelente con 1 mg de principio activo

Composición:

1 carrera contiene:

principio activo	1.0 mg
lecitina	0,1 %
gas propelente hasta	50,0 µl

Procedimiento de preparación:

El principio activo micronizado se suspende homogéneamente en la mezcla a base de lecitina y gas propelente. La suspensión se envasa en un recipiente de presión con válvula dosificadora.

Ejemplo V

Esprai nasal con 1 mg de principio activo

Composición:

principio activo	1.0 mg
cloruro de sodio	0,9 mg
cloruro de benzalconio	0,025 mg
edetato disódico	0,05 mg
agua purificada hasta	0,1 ml

Procedimiento de preparación:

El principio activo y los coadyuvantes se disuelven en agua y se envasan en un recipiente correspondiente.

Ejemplo VI

Solución para inyección con 5 mg de sustancia activa por cada 5 ml

Composición:

sustancia activa	5 mg
glucosa	250 mg
albúmina de suero humano	10 mg
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 monosódico = $Na_2HPO_4*2H_2O$	2 mg
cloruro de sodio	180 mg
albúmina de suero humana	50 mg

polisorbato 80	20 mg
agua para fines de inyección hasta	20 ml

Preparación:

Disolver polisorbato 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:

polisorbato 80 = Tween 80	20 mg
manita	200 mg
agua para fines de inyección hasta	10 ml

Preparación:

Disolver polisorbato 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 maiz 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:

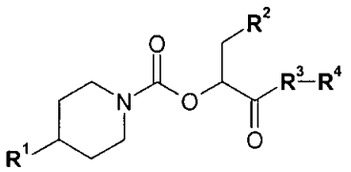
sustancia activa	10 mg
manitol	50 mg
albúmina de suero humana	10 mg
agua para fines de inyección hasta	1 ml

Preparación:

Disolver manitol 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.

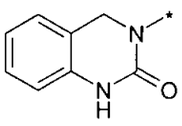
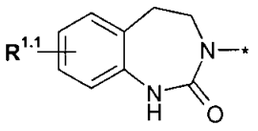
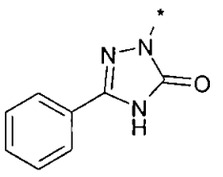
REIVINDICACIONES

1. Antagonistas de CGRP de la fórmula general **I**



en la que

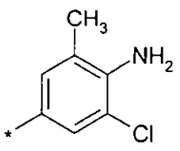
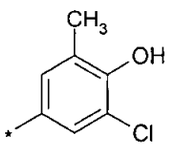
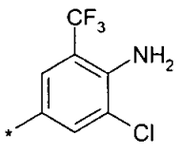
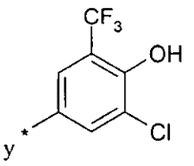
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


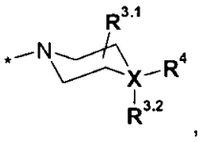
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de




y


R^3 un grupo de la fórmula general **II**



,

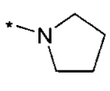
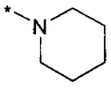
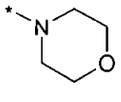
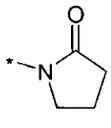
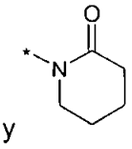
en los que

X N o C,

$R^{3.1}$ representa H, alquilo C_{1-3}- o **$R^{3.1.1}$**-(O)C-,

$R^{3.1.1}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o **$R^{3.1.1.1}$**-alquileno C_{2-4},

$R^{3.1.1.1}$ un grupo seleccionado de

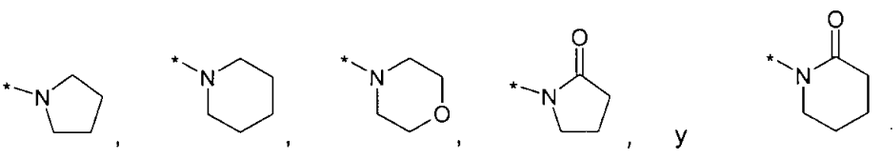




y


$R^{3.2}$ un par de electrones libres cuando **X** = N, o

$R^{3.2}$ H, alquilo C_{1-3} o $R^{3.2.1}$-O-C(O)-, cuando **X** = C,

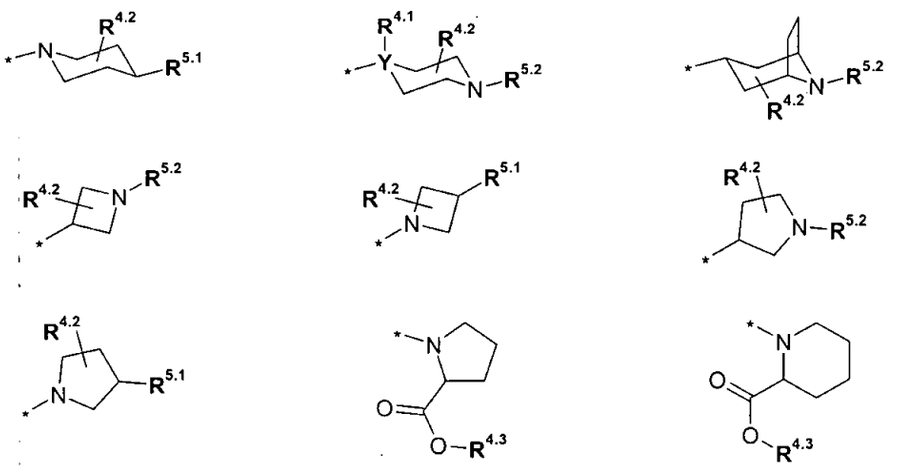
$R^{3.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $R^{3.2.1.1}$-alquileno C_{2-4},

$R^{3.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



,

R^4 un grupo de las fórmulas generales **III**



en los que

Y C y

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-, o

Y N y

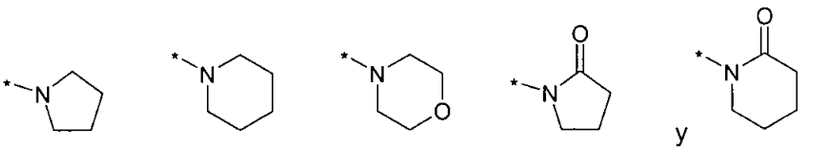
$R^{4.1}$ representa un par de electrones libres,

con la condición de que **X** e **Y** no sean al mismo tiempo N,

$R^{4.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o $R^{4.2.1}$-(O)C-,

$R^{4.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $R^{4.2.1.1}$-alquileno C_{2-4},

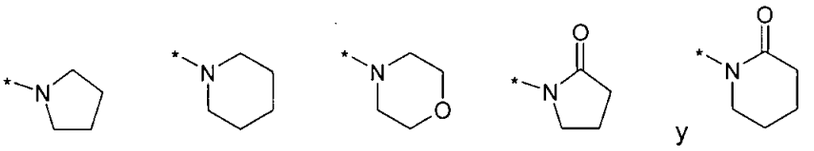
$R^{4.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



y

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{4.3.1}$-alquileno C_{2-4}- y

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de



y

,

$R^{5.1}$ H, alquilo C_{1-3}, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3}), $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

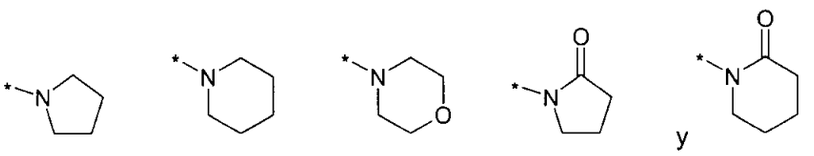
$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



,

$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de

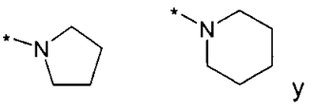


y

$R^{5.2}$ H, alquilo C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

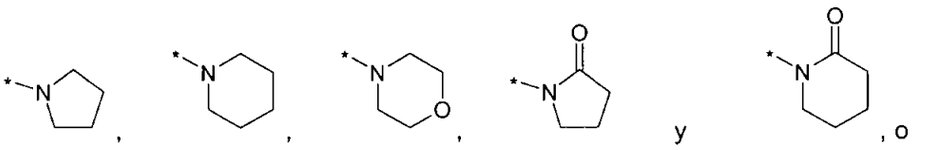
$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquilen C_{2-4}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



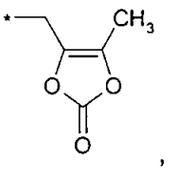
y

$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de



, o

$R^{5.2.1}$ un grupo de la fórmula



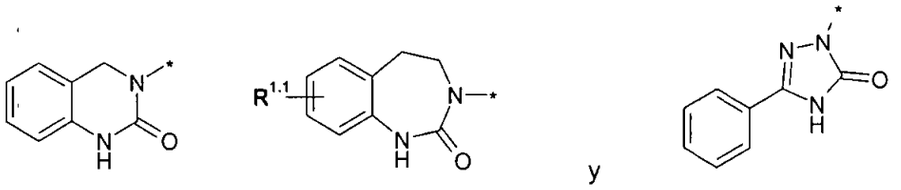
,

con la condición de que al menos uno de los radicales $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ o $R^{5.2}$ sea otro radical distinto de H o 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.

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

R^1 significa un grupo seleccionado de

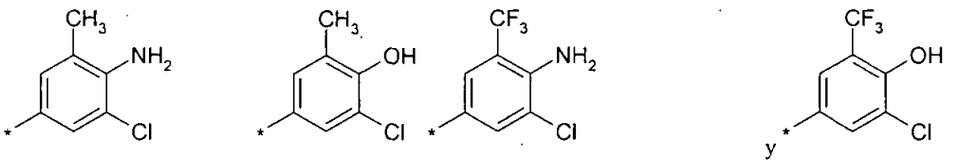


y

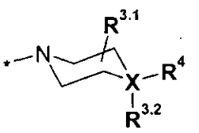
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de



R^3 un grupo de la fórmula general II



en los que

X N o C,

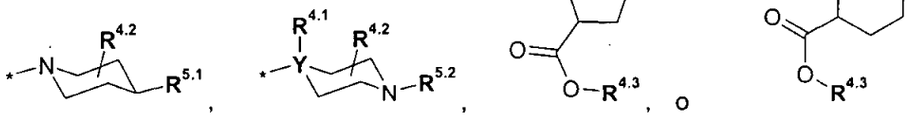
$R^{3.1}$ representa H, alquilo C_{1-3}- o $R^{3.1.1}$-(O)C-,

$R^{3.1.1}$ HO, alquil C_{1-6}-O-,

$R^{3.2}$ un par de electrones libres cuando **X** = N, o

$R^{3.2}$ H o alquilo C_{1-3}-, cuando **X** = C,

R^4 un grupo de las fórmulas generales III



en los que

Y C y

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-, o

Y N y

$R^{4.1}$ representa un par de electrones libres,

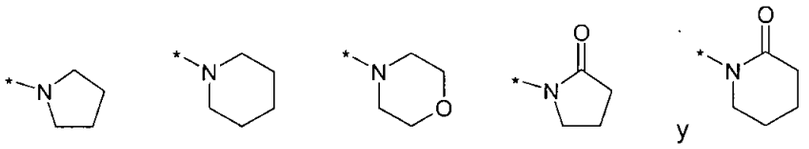
con la condición de que **X** e **Y** no sean al mismo tiempo N,

$R^{4.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o $R^{4.2.1}$-(O)C-,

$R^{4.2.1}$ HO, alquil C_{1-6}-O-, y

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $R^{4.3.1}$-alquileno C_{2-4},

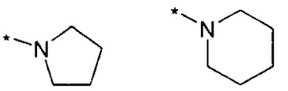
$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de


y

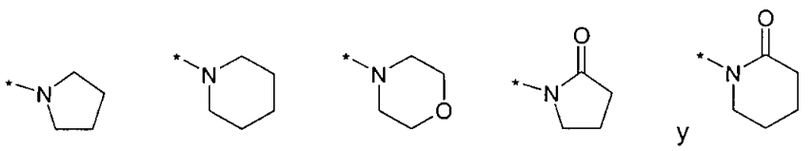
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



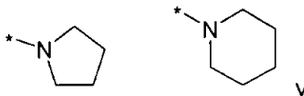
$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de


y

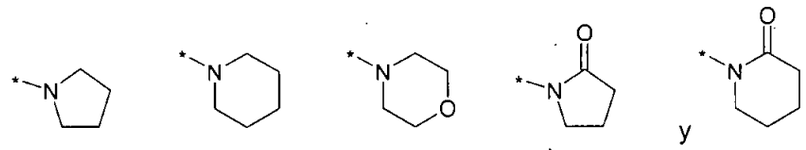
$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de


y

$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de

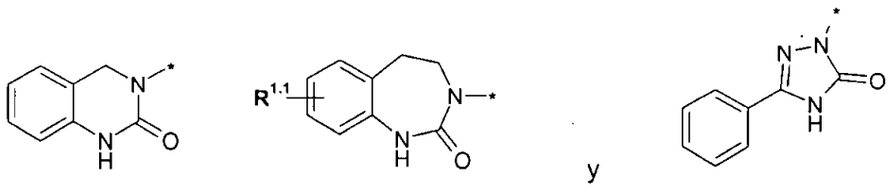


y

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.

3. Compuestos de la fórmula general **I** según la reivindicación 1, en la que

R^1 significa un grupo seleccionado de

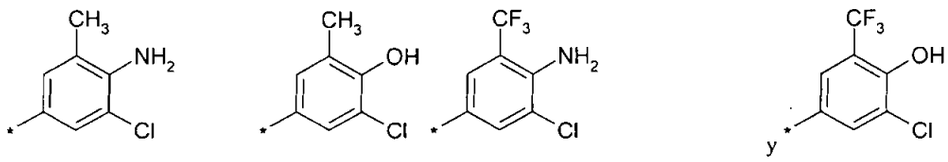


y

en los que

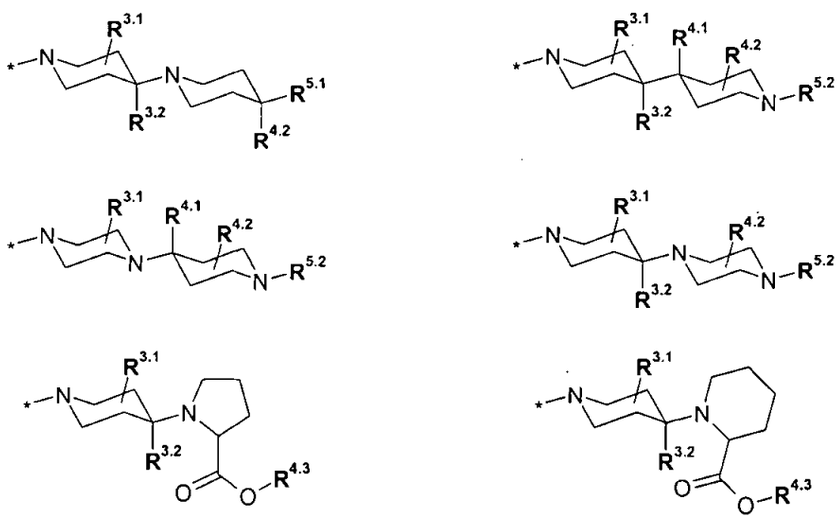
$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

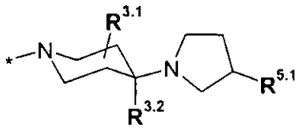
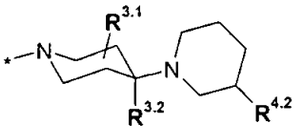
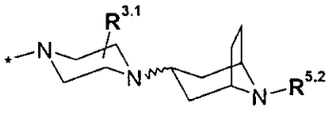
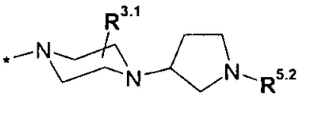
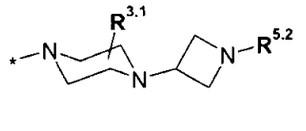
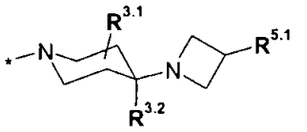
R^2 significa un grupo seleccionado de



y

R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**



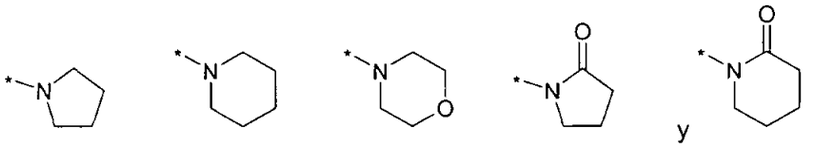







en los que

$R^{3.1}$ H, H_3C- o **$R^{3.1.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{3.1.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

$R^{3.1.1.1}$ un grupo seleccionado de

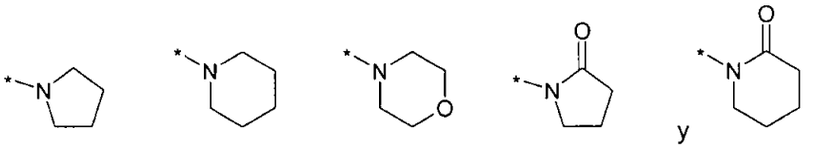


y

$R^{3.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o **$R^{3.2.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{3.2.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

$R^{3.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



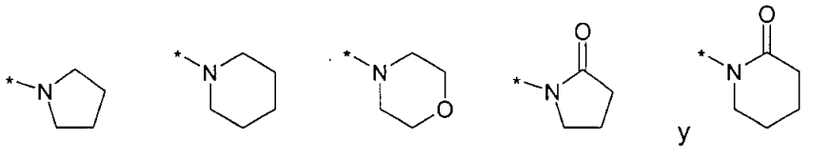
y

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.2}$ H, alquilo C_{1-3}- o **$R^{4.2.1}$**-(O)C-,

$R^{4.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil $C_{1-3})_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{4.2.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

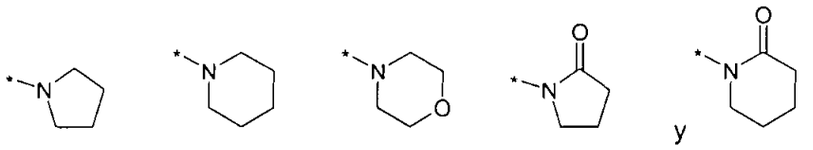
$R^{4.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



y

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{4.3.1}$-alquileno C_{2-4}- y

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de

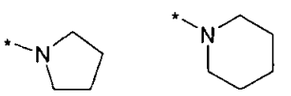


y

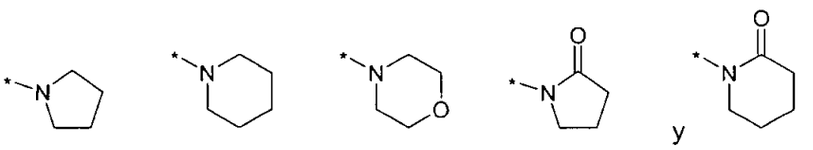
$R^{5.1}$ H, H_3C-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O)-alquileno C_{2-4}-, H_2N)-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$)-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de



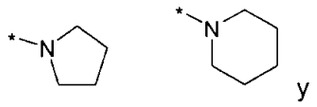
y

$R^{5.2}$ H, H_3C-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquilen C_{2-4}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil

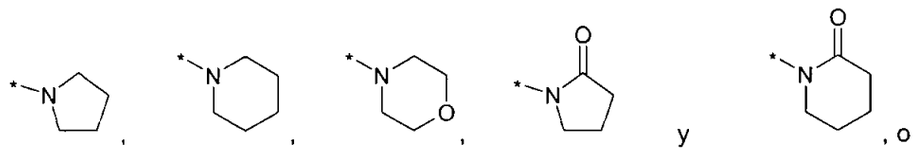
C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de

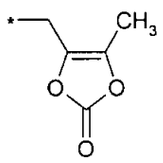


y

$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.2.1}$ un grupo de la fórmula

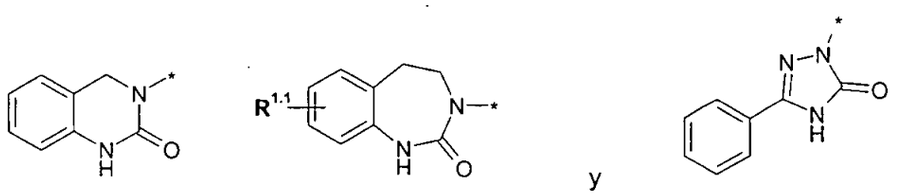


con la condición de que al menos uno de los radicales $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ o $R^{5.2}$ sea otro radical distinto de H o alquilo C_{1-3}-,

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.

4. Compuestos de la fórmula general **I** según la reivindicación 1, en la que

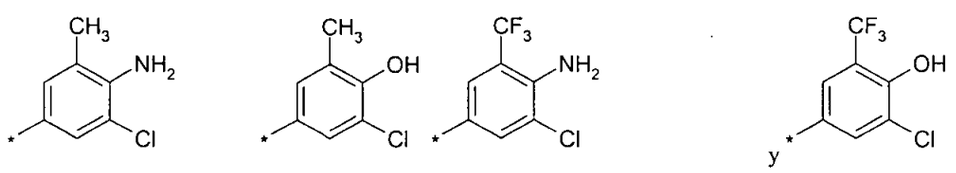
R^1 significa un grupo seleccionado de



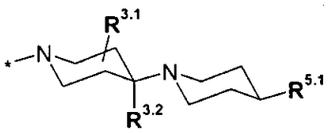
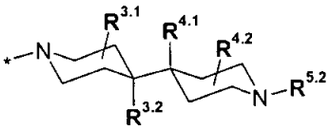
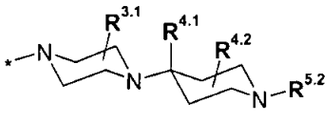
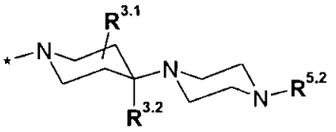
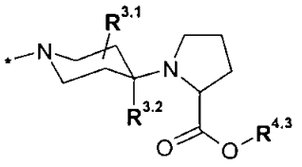
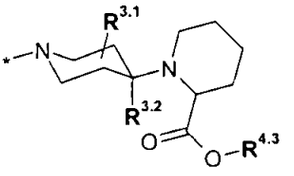
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de



R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

en los que

$R^{3.1}$ H,

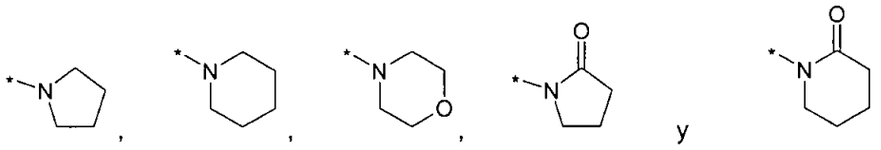
$R^{3.2}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.1}$ H o alquilo C_{1-3}-,

$R^{4.2}$ H,

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}, H_2N-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})-NH-alquileno C_{2-4}, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3} o $R^{4.3.1}$-alquileno C_{2-4},

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de



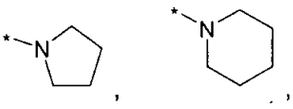
,

$R^{5.1}$ **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-C(O)- o **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

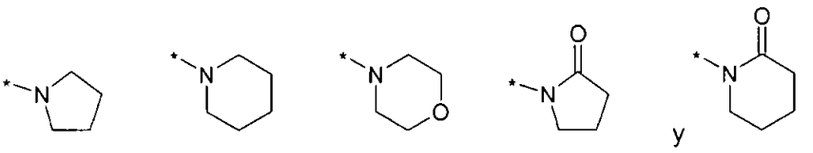
$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil

C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.1.1.1}}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $\mathbf{R^{5.1.1.2}}$-alquileno C_{2-4}-,

$\mathbf{R^{5.1.1.1}}$ un grupo seleccionado de



$\mathbf{R^{5.1.1.2}}$ un grupo seleccionado de

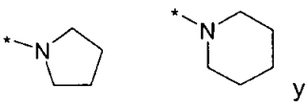


y

$\mathbf{R^{5.2}}$ $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-C(O)- o $\mathbf{R^{5.2.1}}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

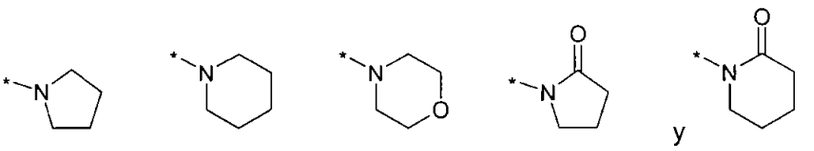
$\mathbf{R^{5.2.1}}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-alquileno C_{1-3}-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}- (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $\mathbf{R^{5.2.1.1}}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $\mathbf{R^{5.2.1.2}}$-alquileno C_{2-4}-,

$\mathbf{R^{5.2.1.1}}$ un grupo seleccionado de



y

$\mathbf{R^{5.2.1.2}}$ un grupo seleccionado de

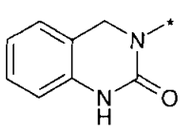
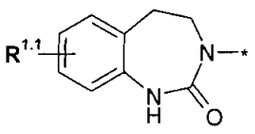
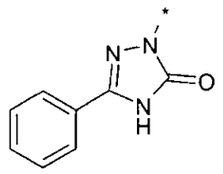


y

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.

5. Compuestos de la fórmula general **I** según la reivindicación 1, en la que

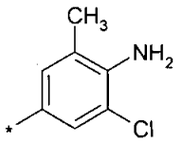
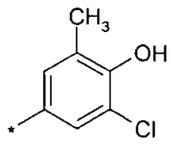
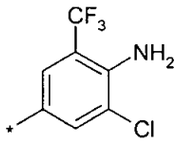
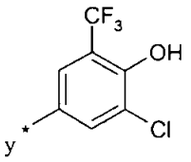
$\mathbf{R^1}$ significa un grupo seleccionado de



y


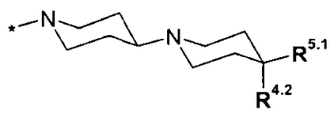
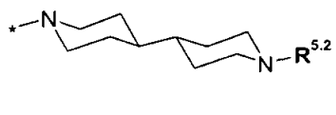
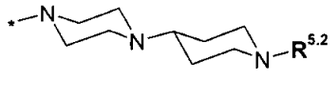
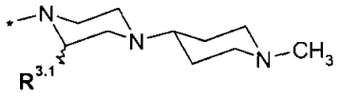
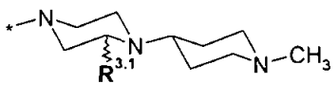
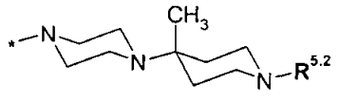
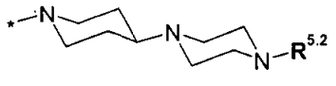
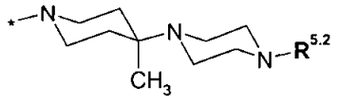
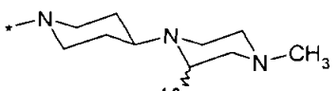
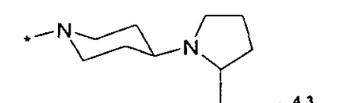
en los que

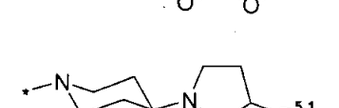
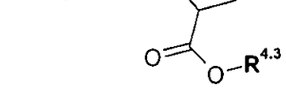
$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

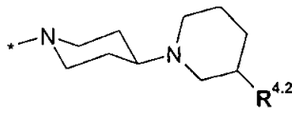
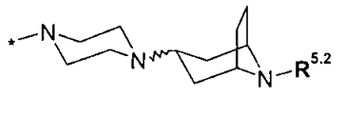
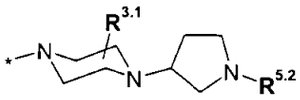
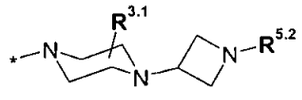
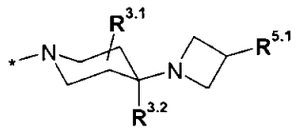
R^2 significa un grupo seleccionado de

R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

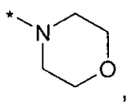






en los que

$R^{3.1}$ H o **$R^{3.1.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.1.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{3.1.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

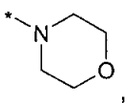
$R^{3.1.1.1}$ un grupo


,

$R^{3.2}$ H, H_3C- o **$R^{3.2.1}$**-O-C(O)-,

$R^{3.2.1}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{3.2.1.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

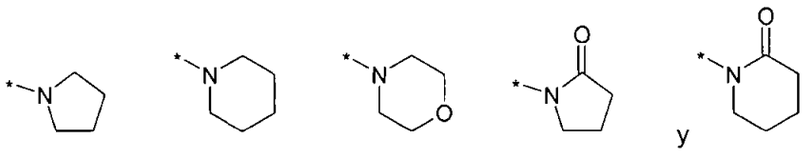
$R^{3.2.1.1}$ un grupo


,

$R^{4.2}$ H o H_3C-,

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o **$R^{4.3.1}$**-alquileno C_{2-4}-,

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de


y

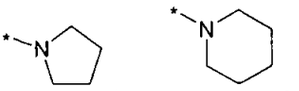
,

$R^{5.1}$ H, H_3C-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-N(alquilo C_{1-3})-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-O-, **$R^{5.1.1}$**-O-C(O))-alquileno

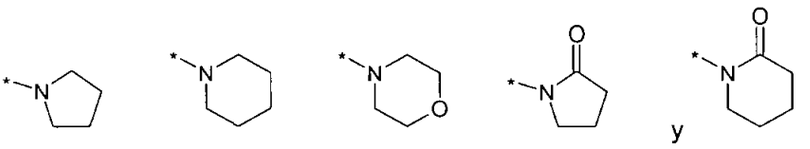
C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)-O- $R^{5.1.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-C(O)-O-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH2-, HO)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O)-alquileno C_{2-4}-, H_2N)-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$)-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de

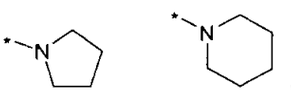


y

$R^{5.2}$ H, H_3C-, $R^{5.2.1}$-O-C(O))-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O))-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

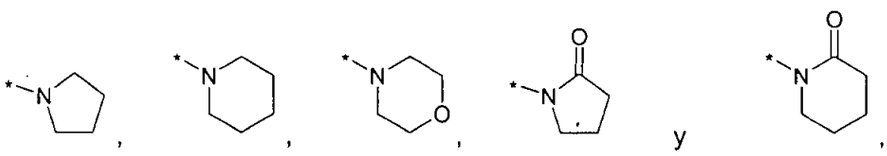
$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH2-, HO)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O)-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquilen C_{2-4}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



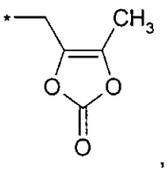
y

$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de



y , o

$R^{5.2.1}$ un grupo de la fórmula

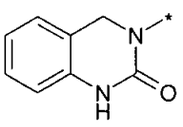
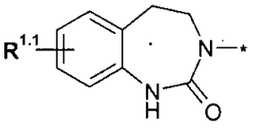
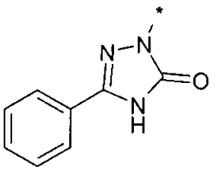


con la condición de que al menos uno de los radicales $R^{3.1}$, $R^{3.2}$, $R^{4.2}$, $R^{5.1}$ o $R^{5.2}$ sea un radical distinto de H, H_3C- o alquilo C_{1-3}-,

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.

6. Compuestos de la fórmula general **I** según la reivindicación 1, en la que

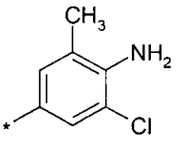
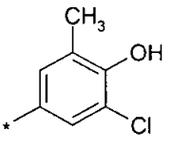
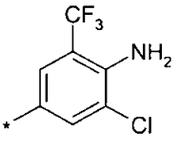
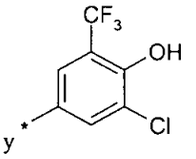
R^1 significa un grupo seleccionado de



y


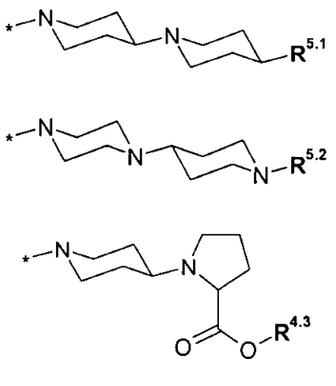
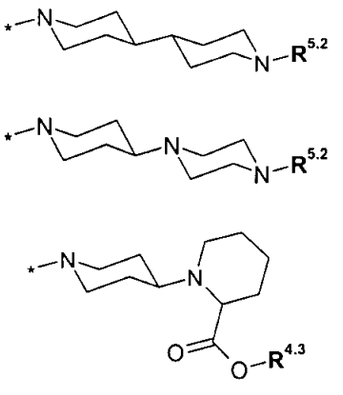
en los que

$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

R^2 significa un grupo seleccionado de

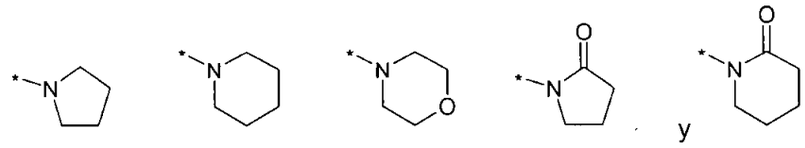
R^3-R^4 juntos un grupo de las fórmulas generales **IV**

en los que

$R^{4.3}$ H, alquilo C_{1-6}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-3})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{4.3.1}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{4.3.1}$ un grupo seleccionado de

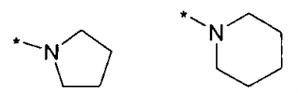


y

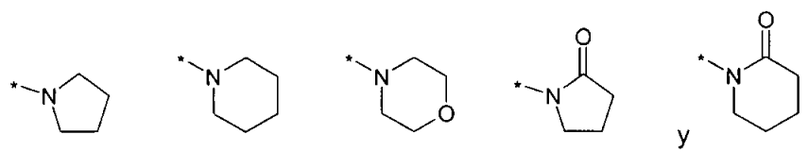
$R^{5.1}$ $R^{5.1.1}$-O-C(O)-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-NH-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-O-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.1.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.1.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.1.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.1.1.2}$)-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.1.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.1.1.2}$ un grupo seleccionado de

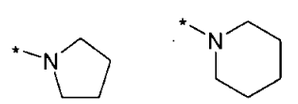


y

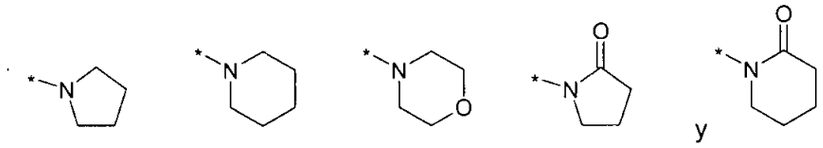
$R^{5.2}$ $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1}$-O-C(O)-C(O)- o $R^{5.2.1}$-O-C(O)-alquilen C_{1-3}-C(O)-,

$R^{5.2.1}$ H, alquilo C_{1-8}-, fenilo-, indanilo-, piridil-CH_2-, HO-alquileno C_{2-4}-, alquil C_{1-6}-O-alquileno C_{2-4}-, H_2N-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})-NH-alquileno C_{2-4}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-alquileno C_{2-4}-, H_2N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})-NH-C(O)-alquileno C_{1-3}-, (alquil C_{1-6})$_2$N-C(O)-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, alquil C_{1-6}-O-C(O)-O-alquileno C_{1-3}-, $R^{5.2.1.1}$-C(O)-alquileno C_{1-3}- o $R^{5.2.1.2}$-alquileno C_{2-4}-,

$R^{5.2.1.1}$ un grupo seleccionado de



$R^{5.2.1.2}$ un grupo seleccionado de

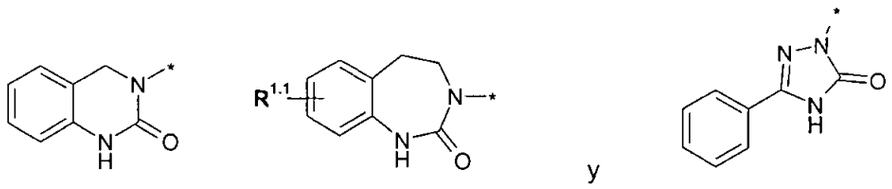


y

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.

7. Compuestos de la fórmula general **I** según la reivindicación 1, en la que

R^1 significa un grupo seleccionado de

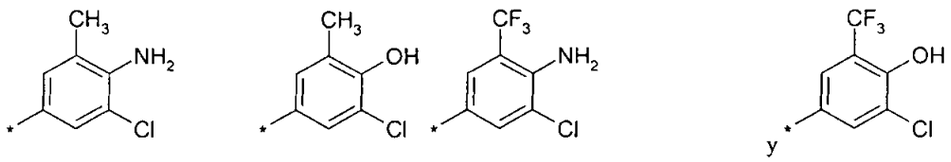


y

en los que

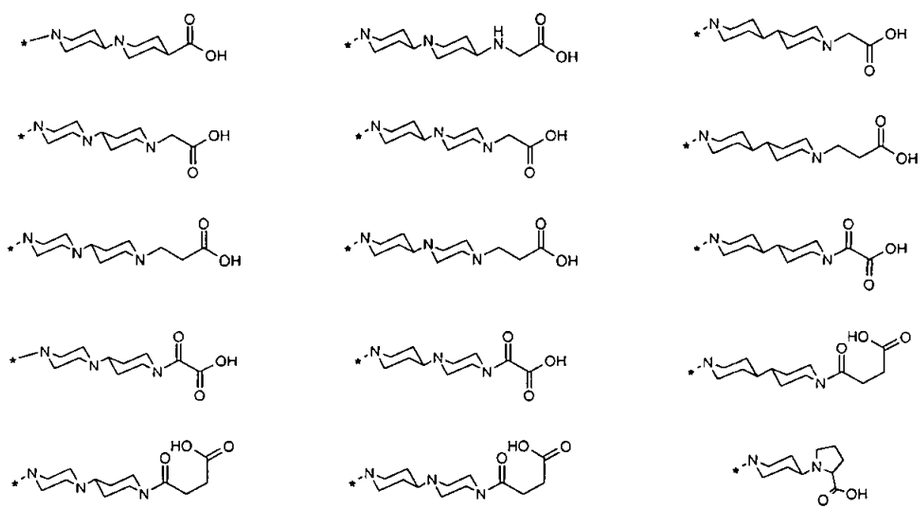
$R^{1.1}$ representa H o H_3C-O-,

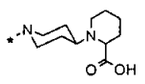
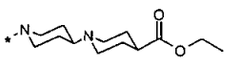
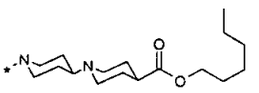
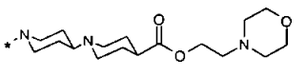
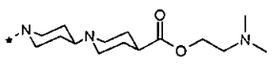
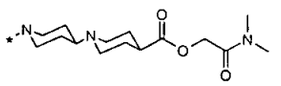
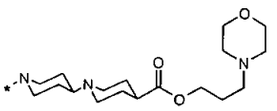
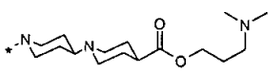
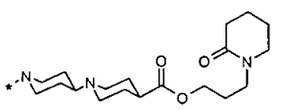
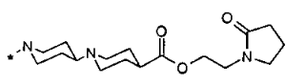
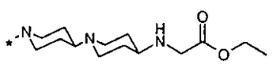
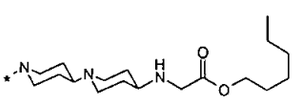
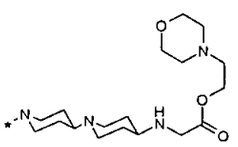
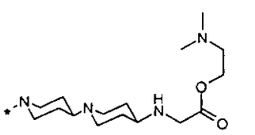
R^2 significa un grupo seleccionado de

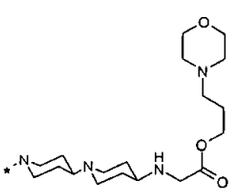
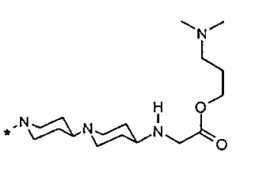
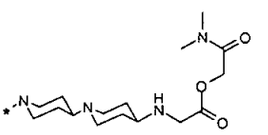
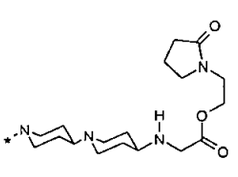
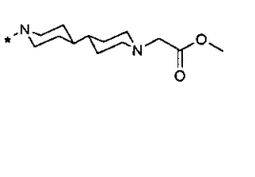
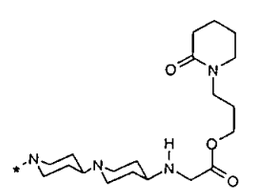
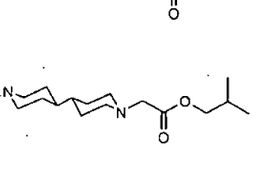


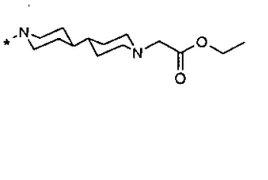
y

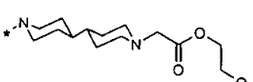
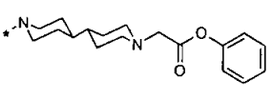
R^3-R^4 son juntos un grupo de las fórmulas **IV**

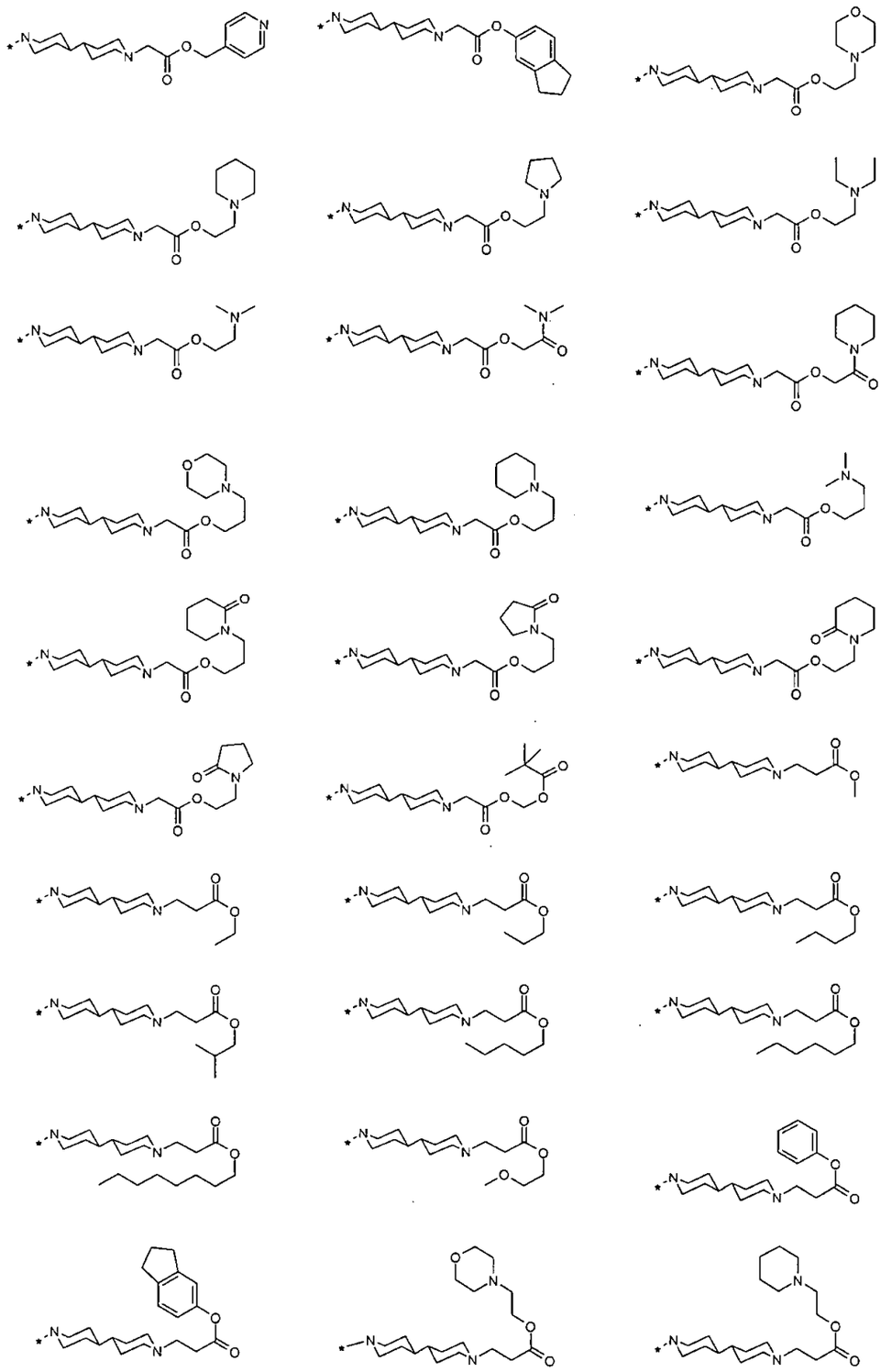


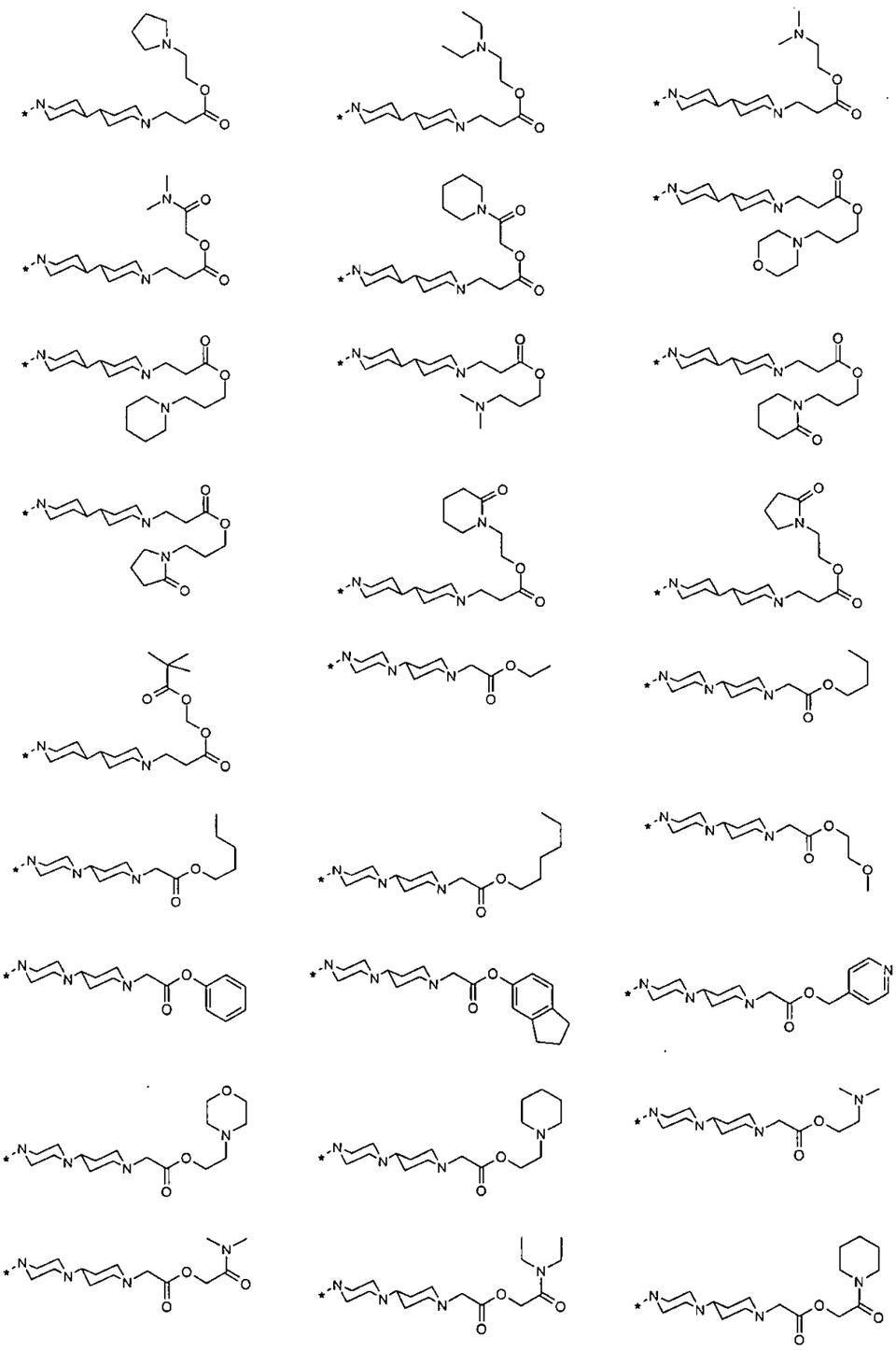















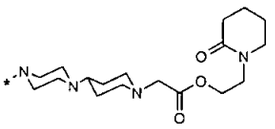
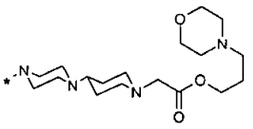
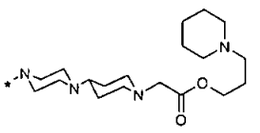
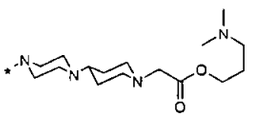
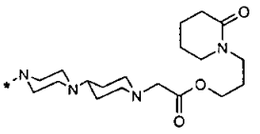
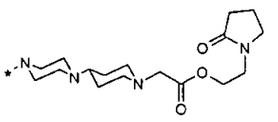
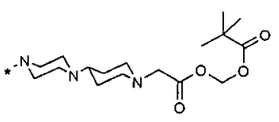
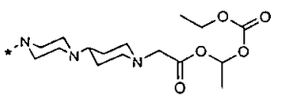
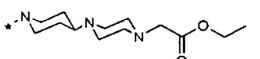
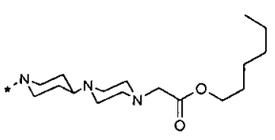
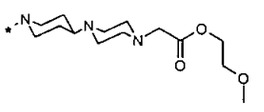
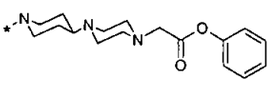
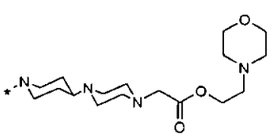
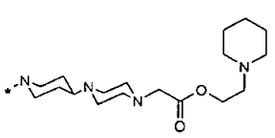
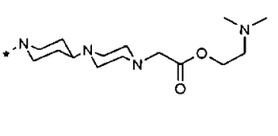
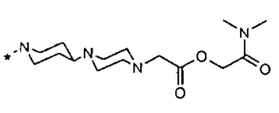
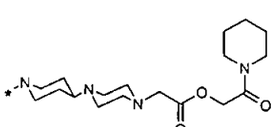
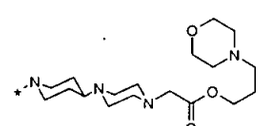
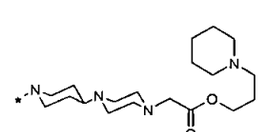
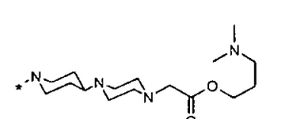
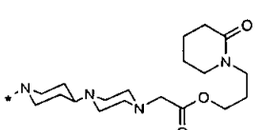
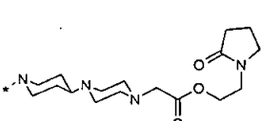
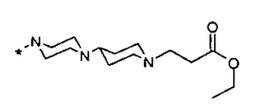
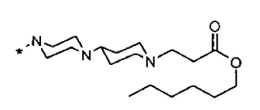
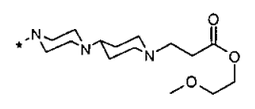
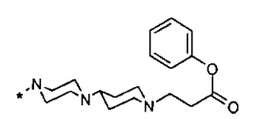
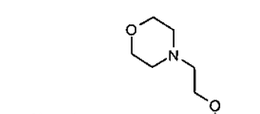








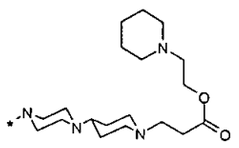
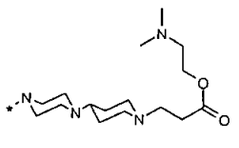
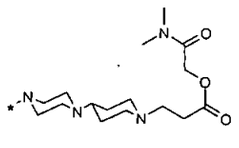
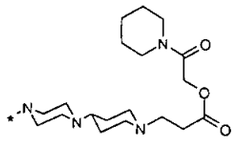
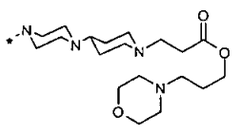
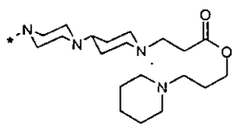
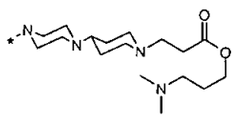
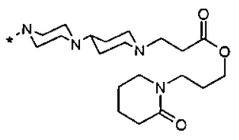
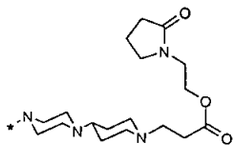
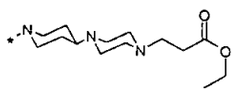
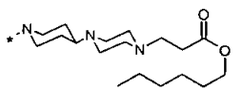
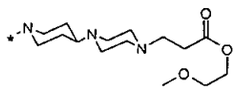
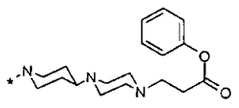
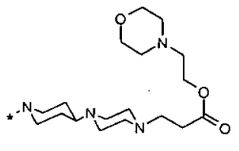
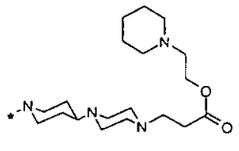
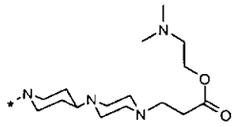
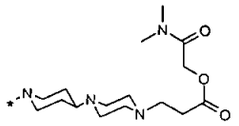
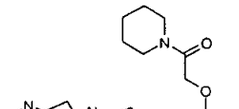
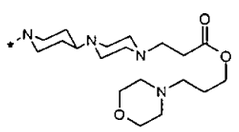
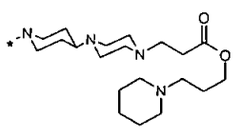
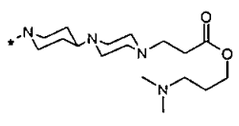
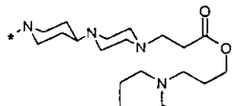
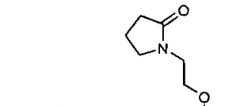
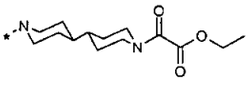
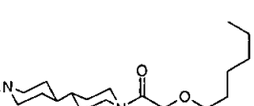
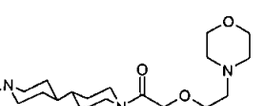
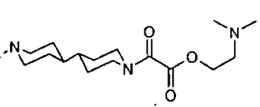


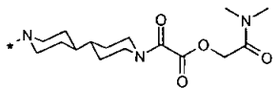
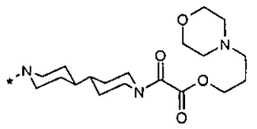
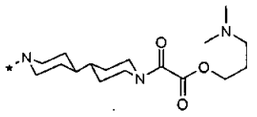
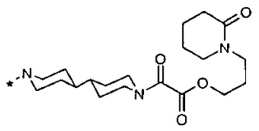
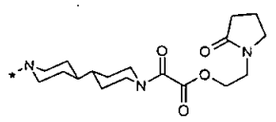
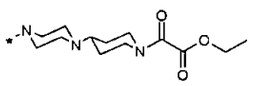
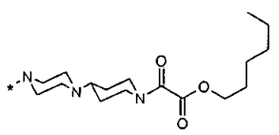
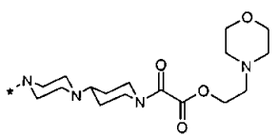
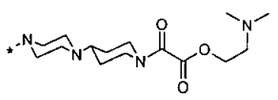
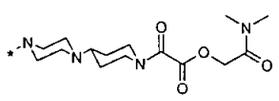
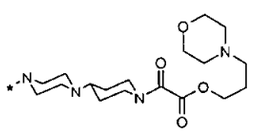
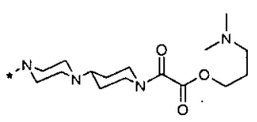
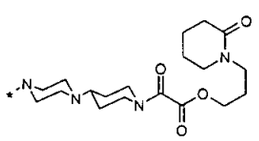
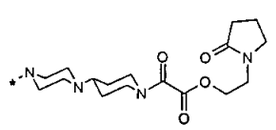
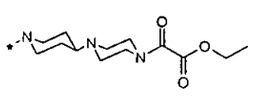
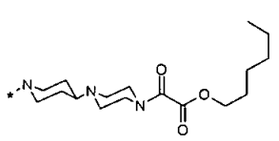
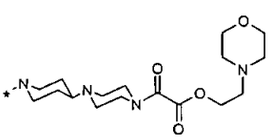
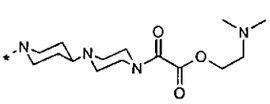
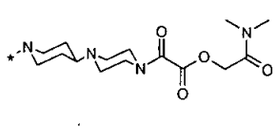
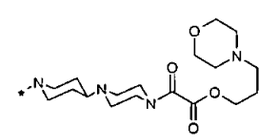
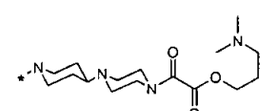
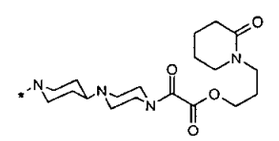
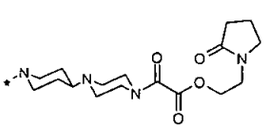
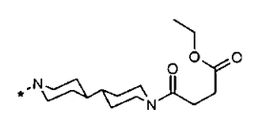
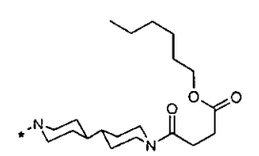
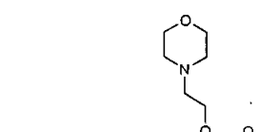
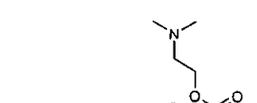




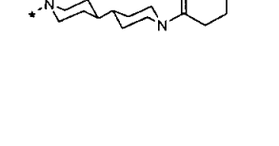


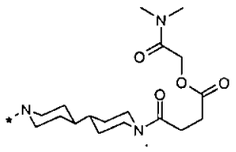
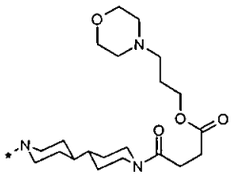
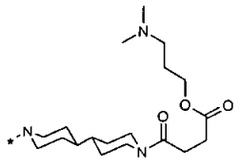
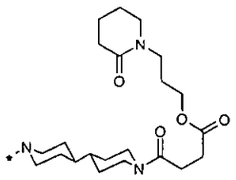
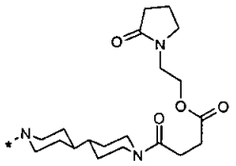
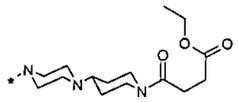
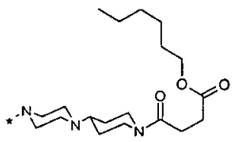
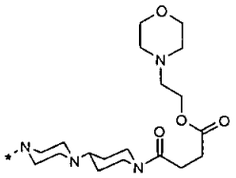
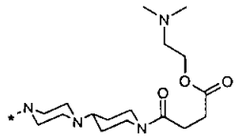
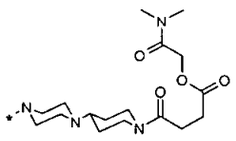
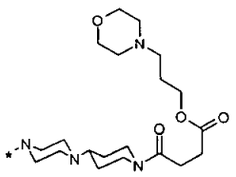
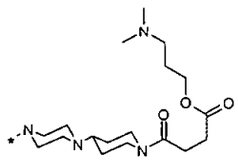
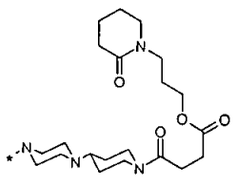
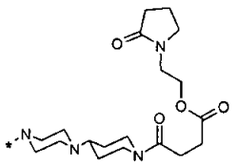
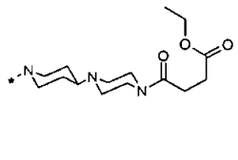
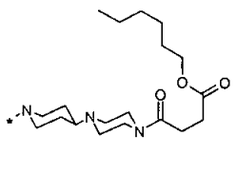
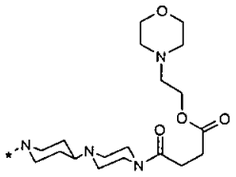
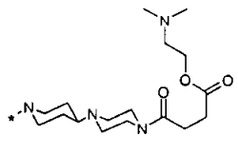
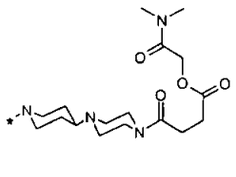
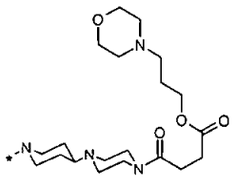
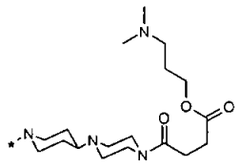


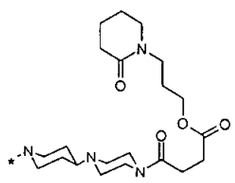
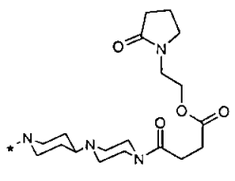
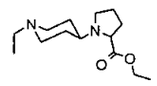
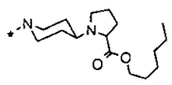
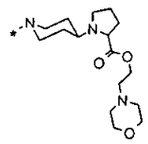
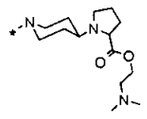
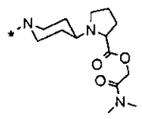
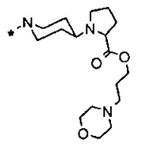
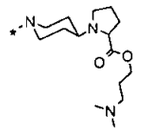
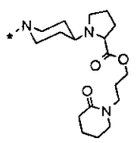
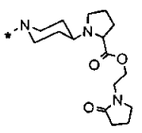
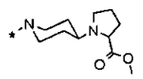
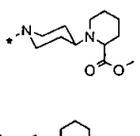
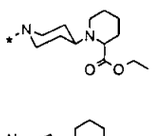
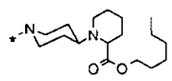
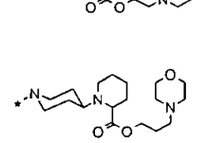
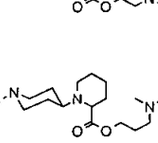
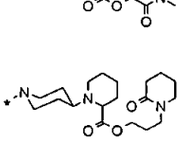
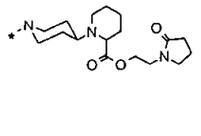
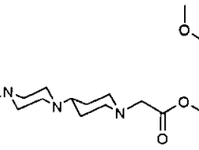
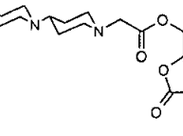
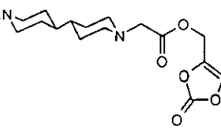
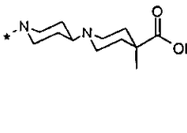
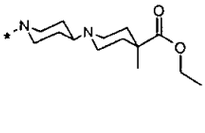
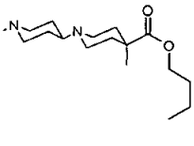
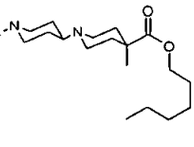
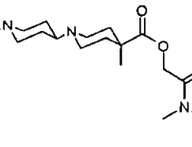




























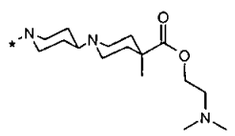
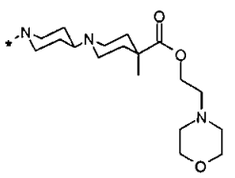
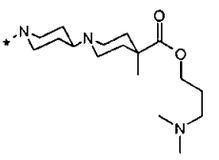
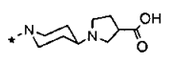
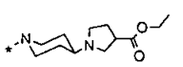
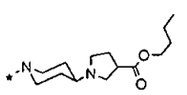
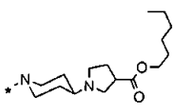
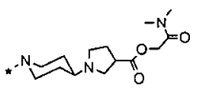
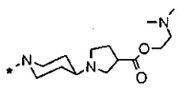
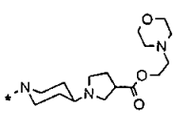




























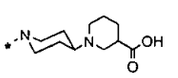
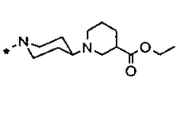
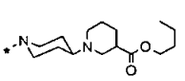
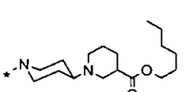
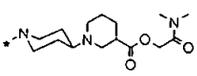
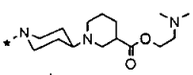
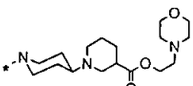
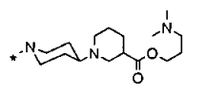
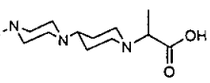
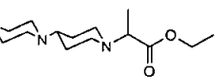
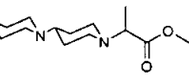
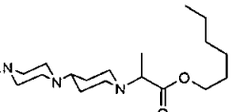
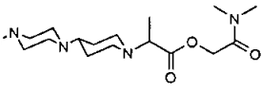
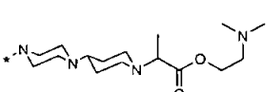
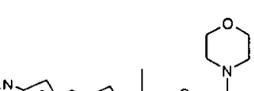
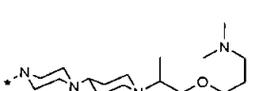
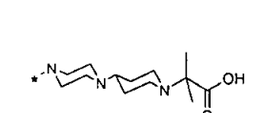
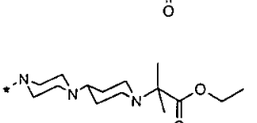
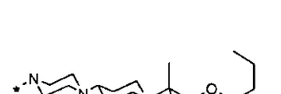




























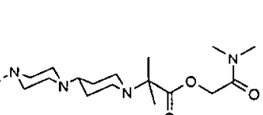
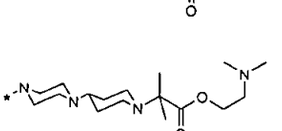
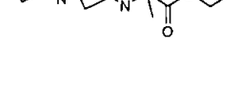


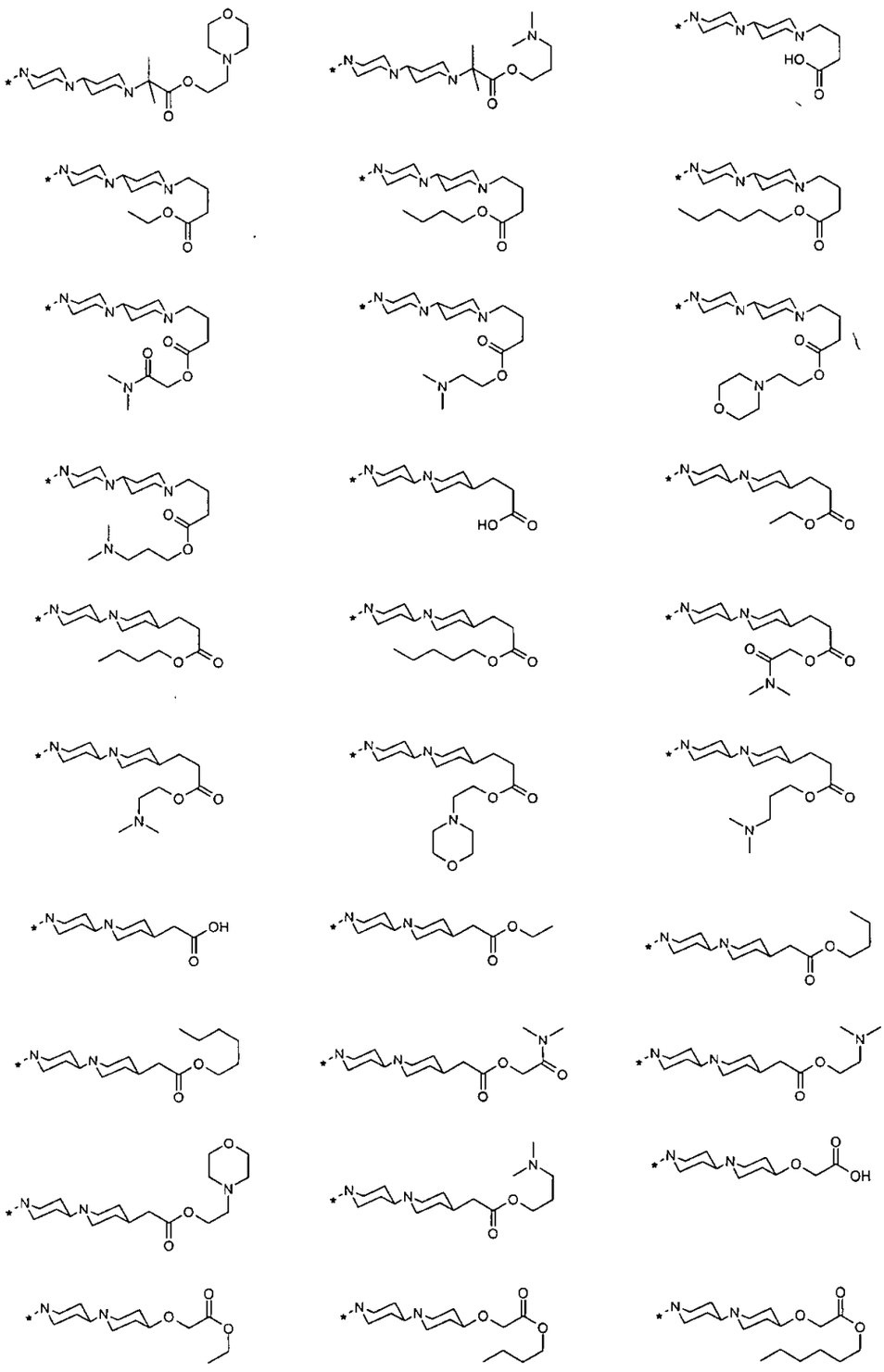






















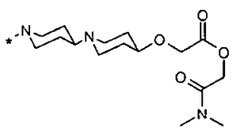
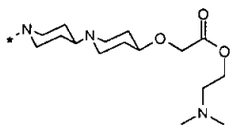
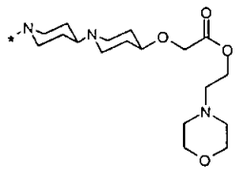
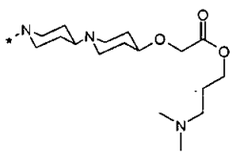
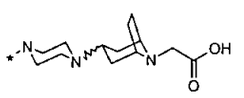
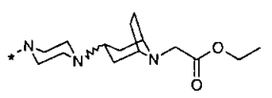
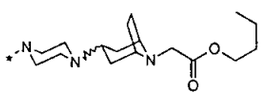
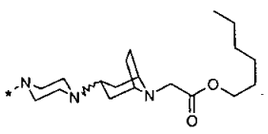
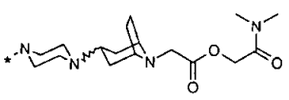
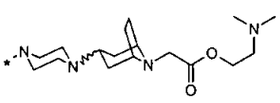
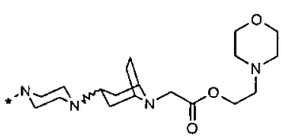
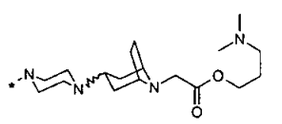
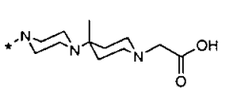
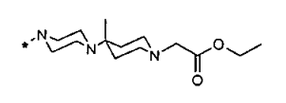
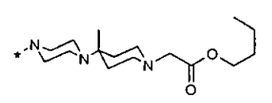
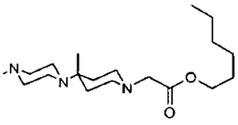
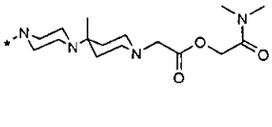
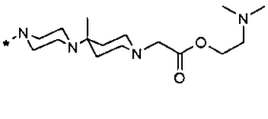
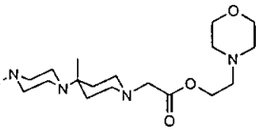
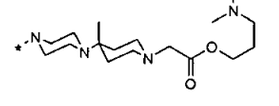
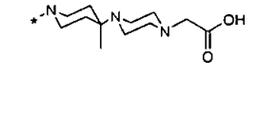
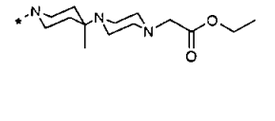
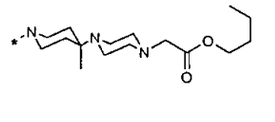
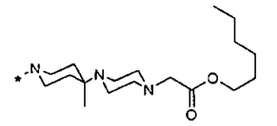
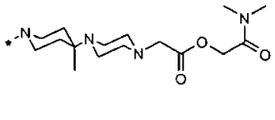
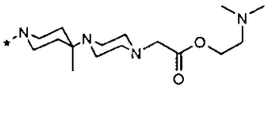
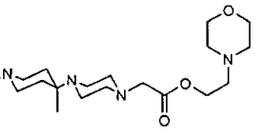




























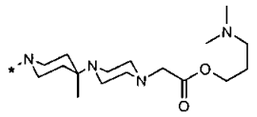
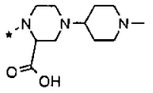
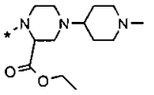
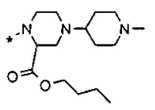
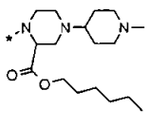
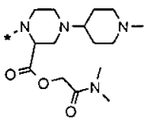
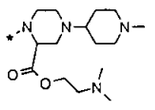
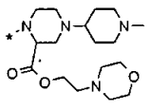
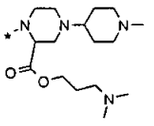
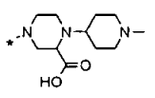
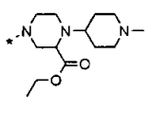
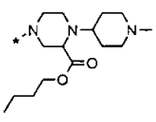
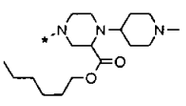
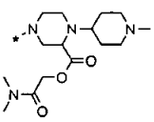
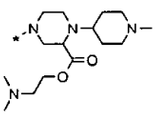
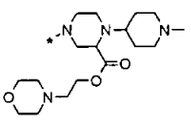
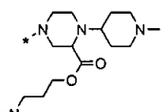
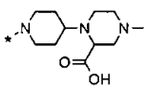
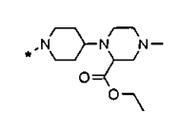
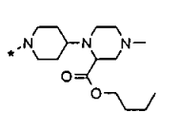
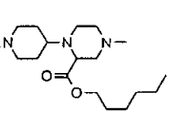
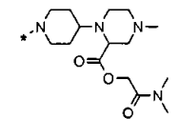
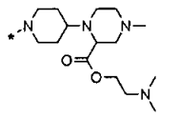
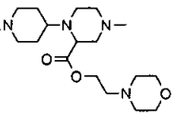
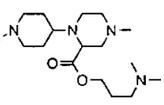
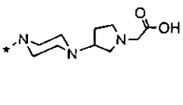
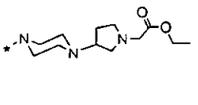
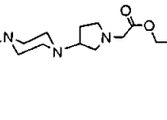
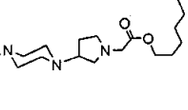
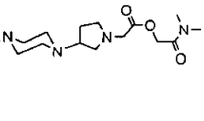











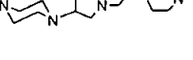
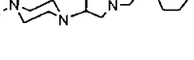




















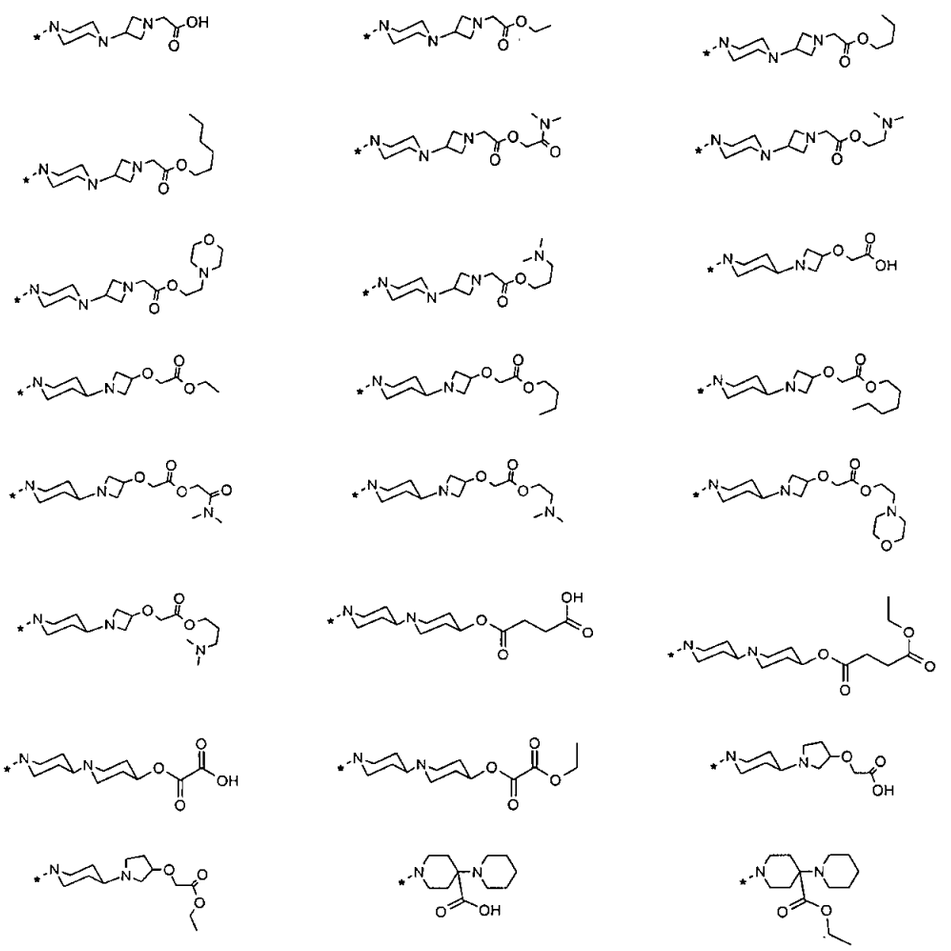






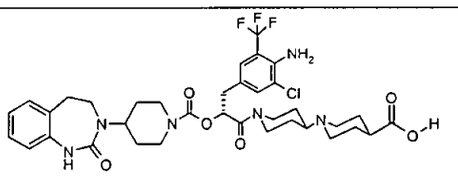































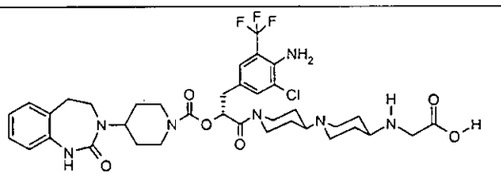
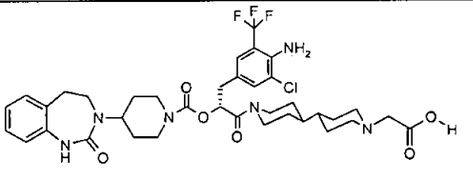
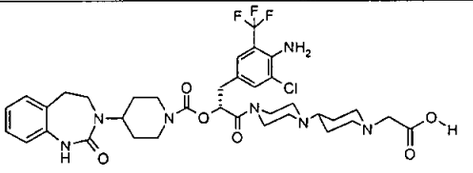
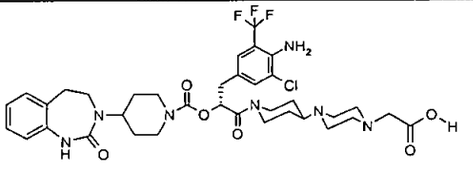
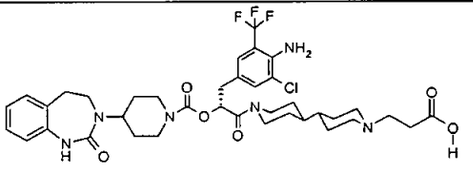
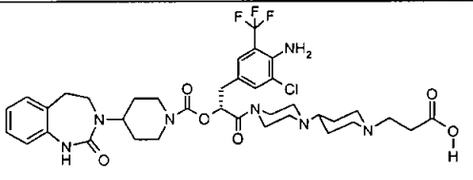
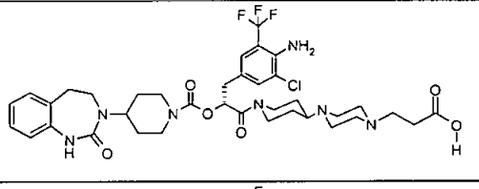
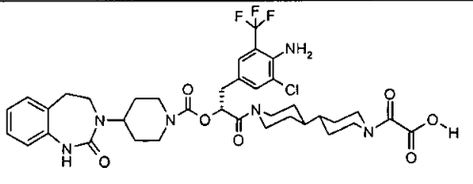



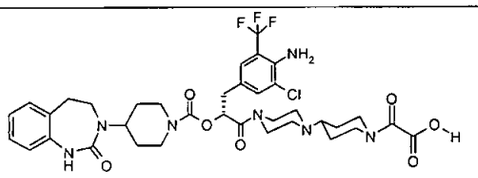
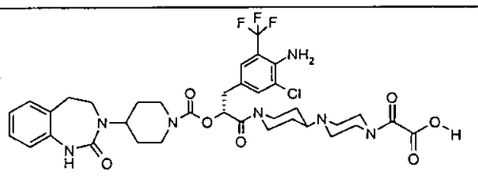
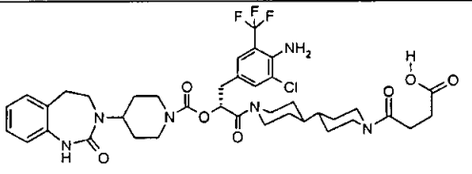
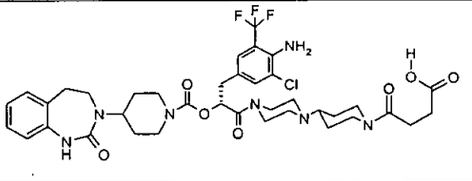
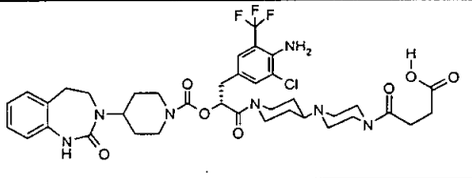
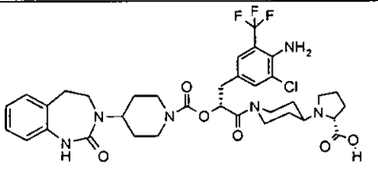
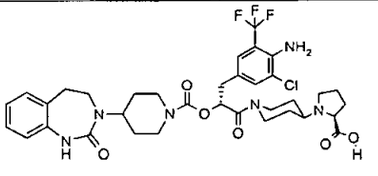
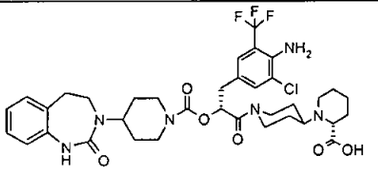


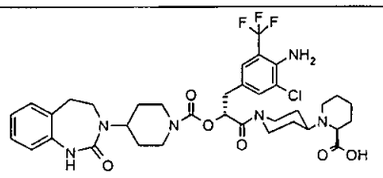
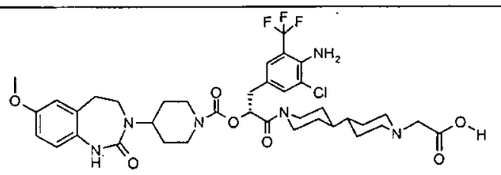
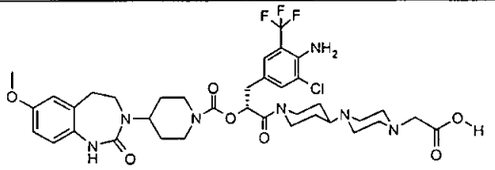
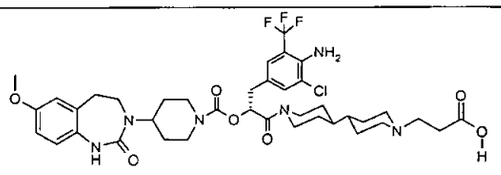
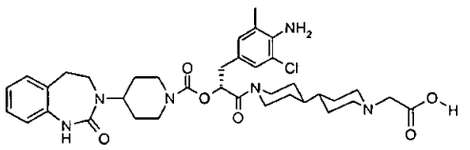
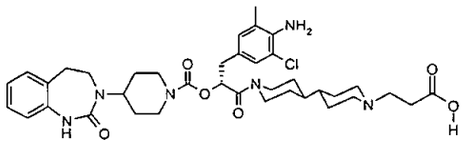
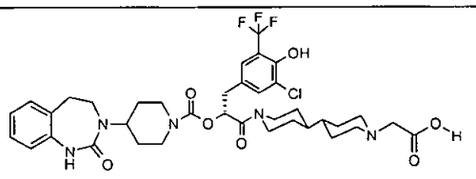
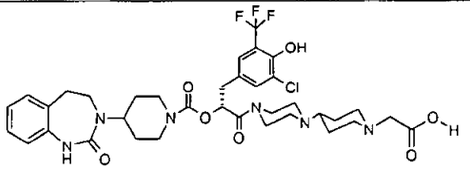
sus tautómeros, sus diastereoisómeros, sus enantiómeros, sus hidratos, sus mezclas y sus sales, así como los hidratos de las sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

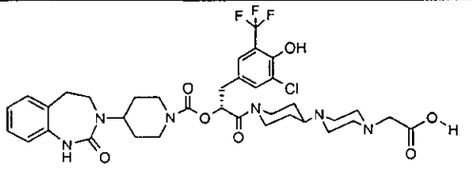
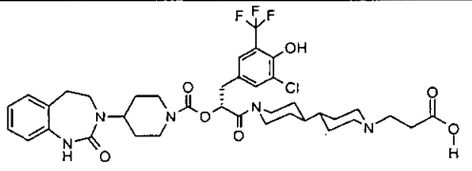
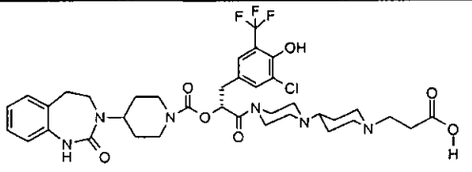
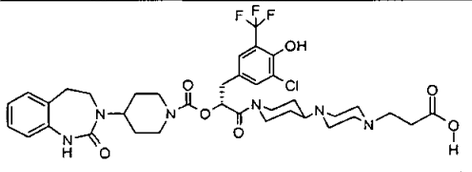
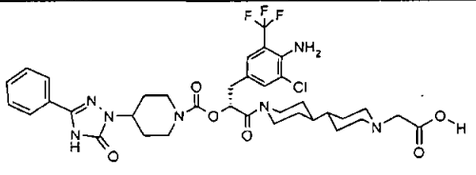
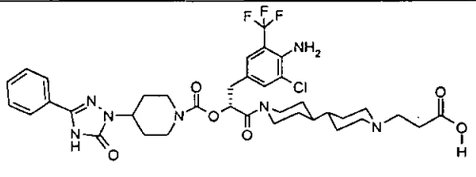
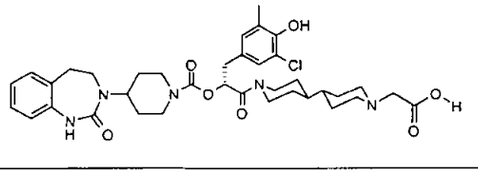
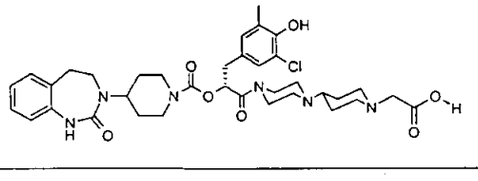
8. Los siguientes compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1:

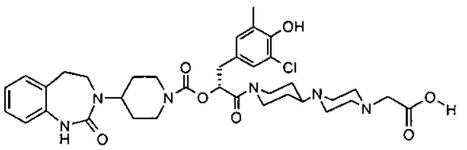
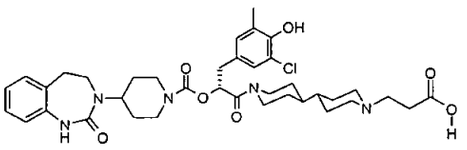
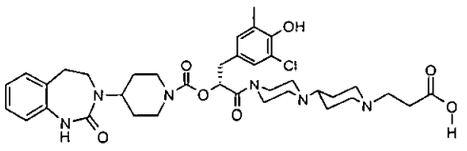
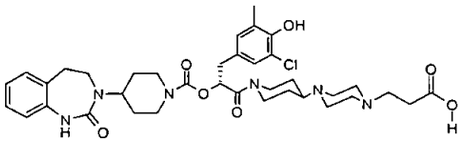
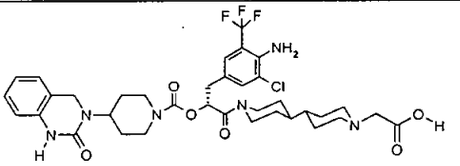
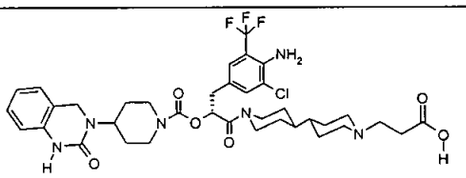
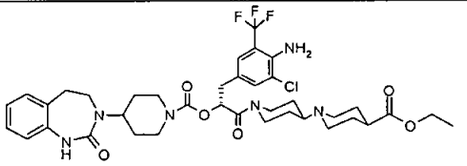
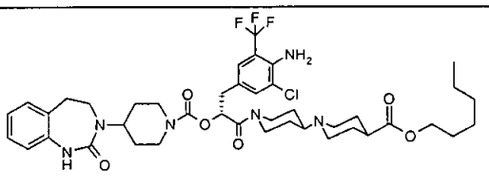
N.º	Estructura
(1)	

N.º	Estructura
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	

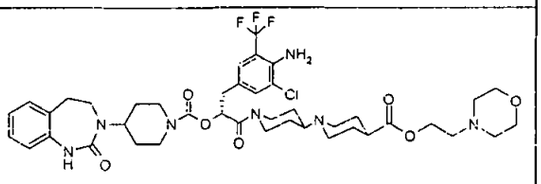
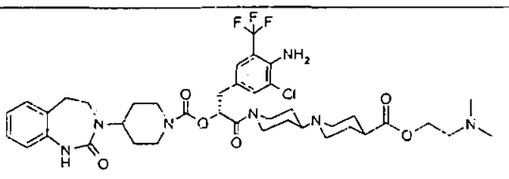
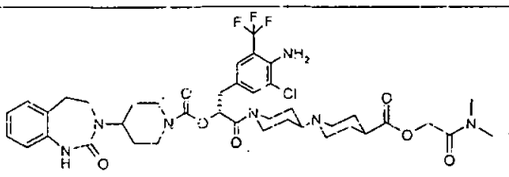
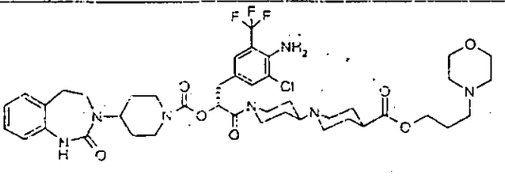
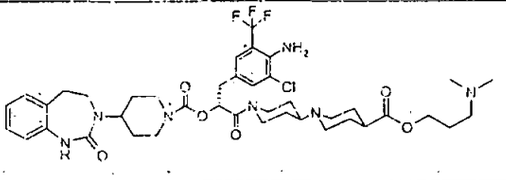
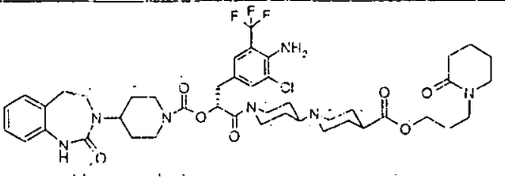
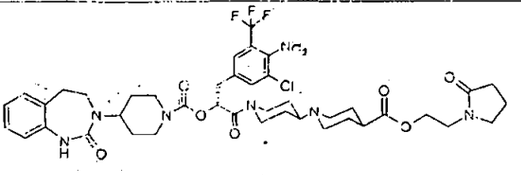
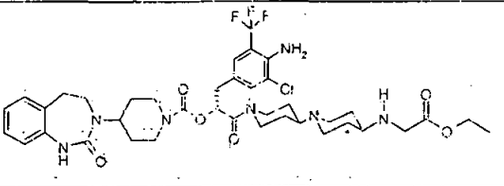
N.º	Estructura
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	

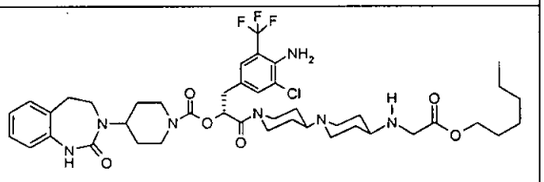
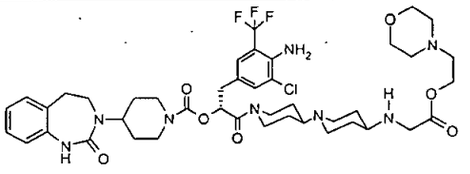
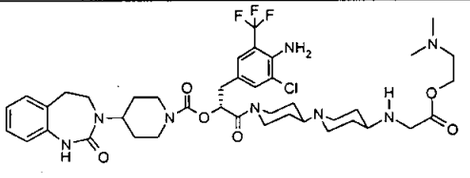
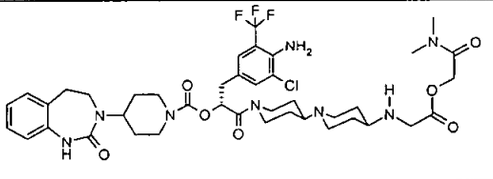
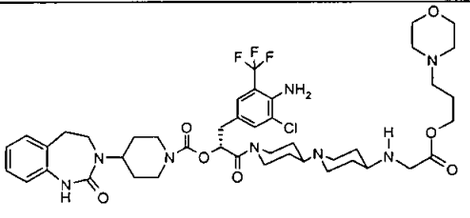
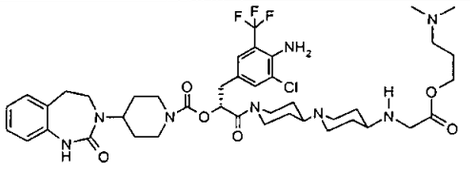
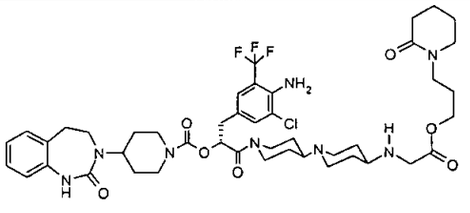
N.º	Estructura
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

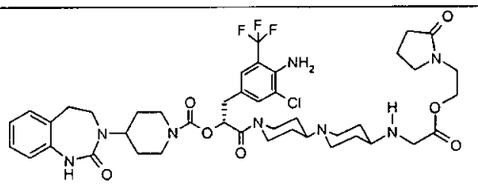
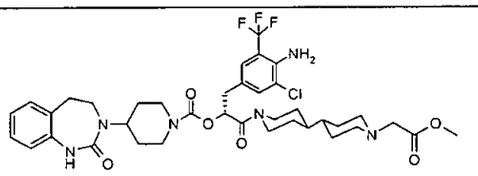
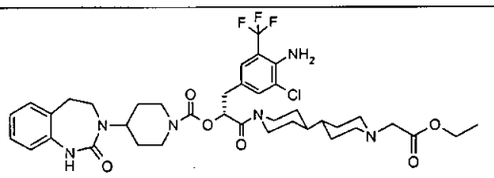
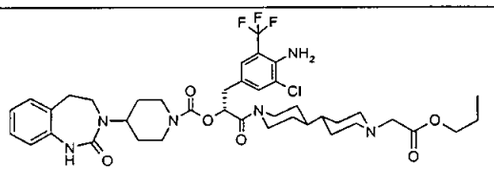
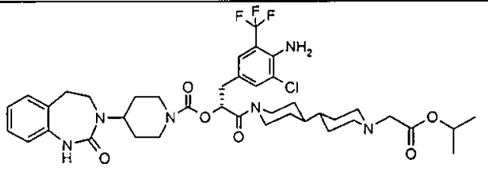
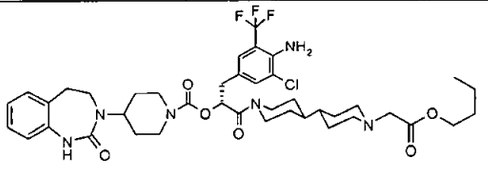
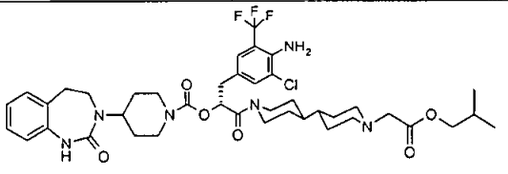
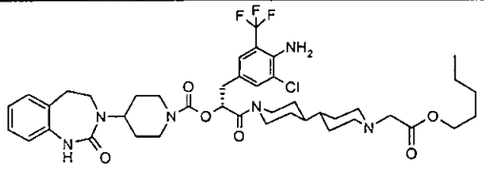
N.º	Estructura
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

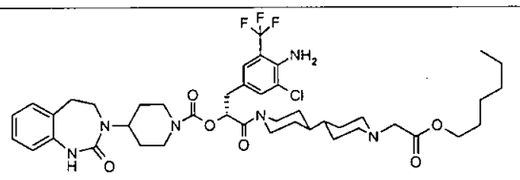
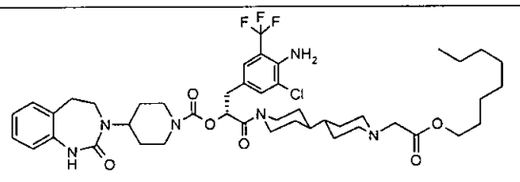
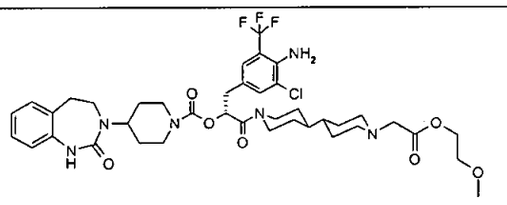
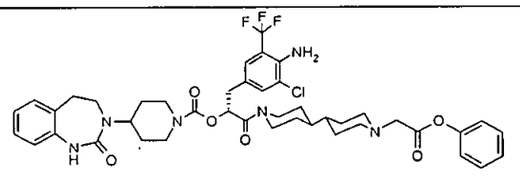
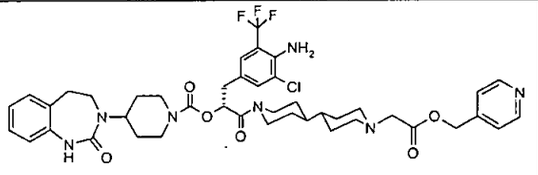
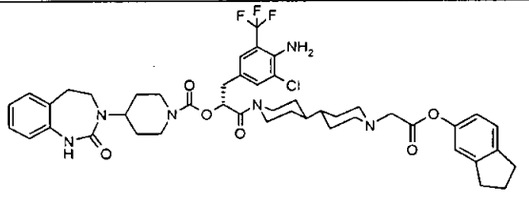
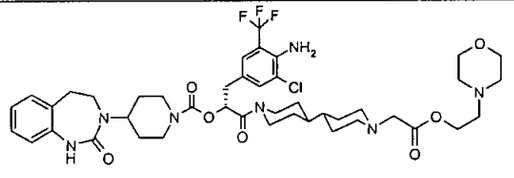
N.º	Estructura
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	

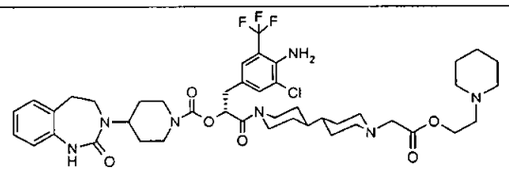
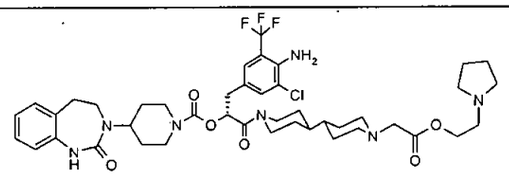
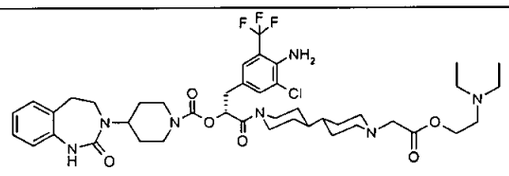
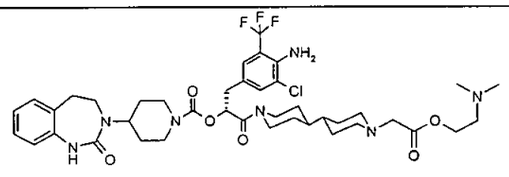
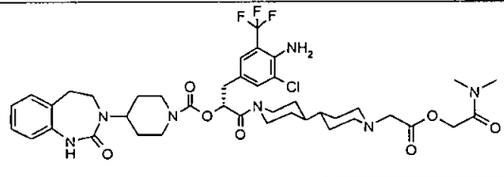
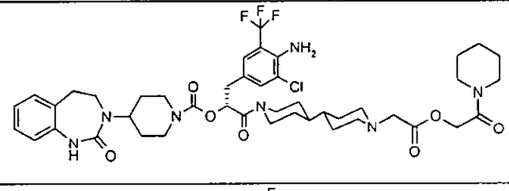
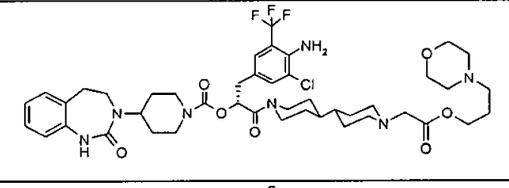
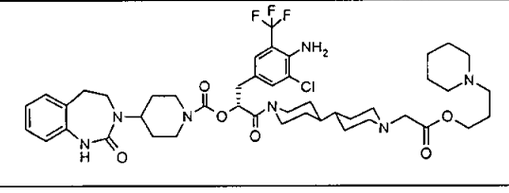
663

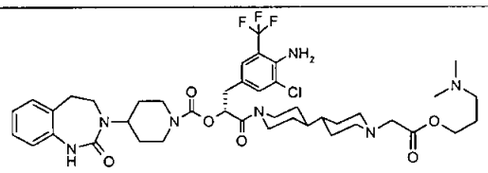
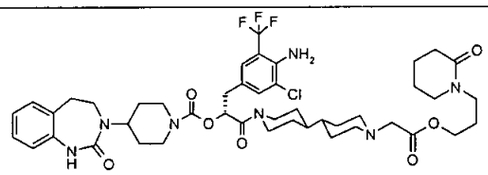
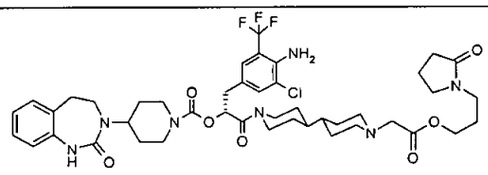
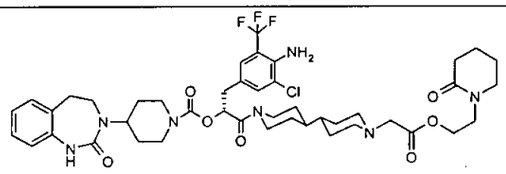
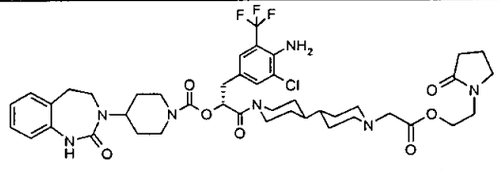
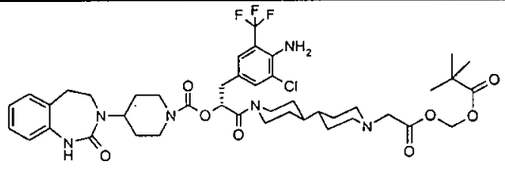
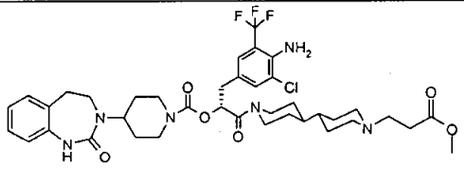
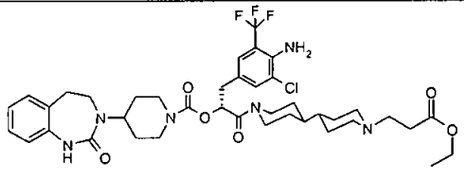
N.º	Estructura
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	

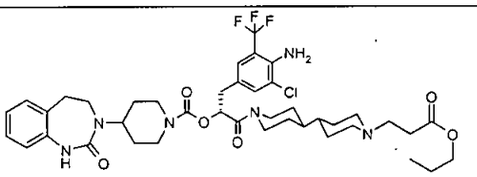
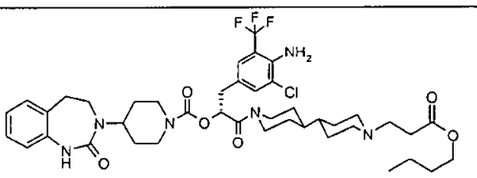
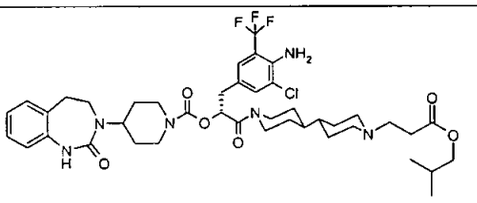
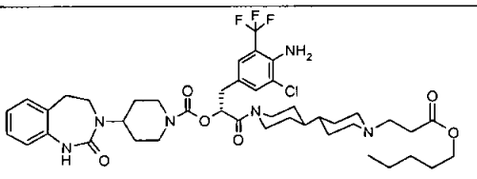
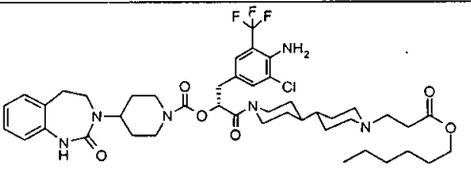
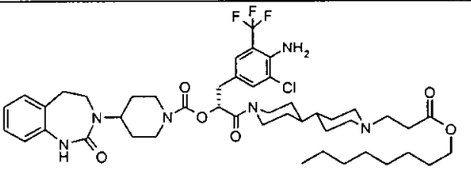
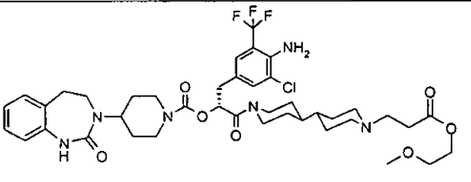
N.º	Estructura
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	

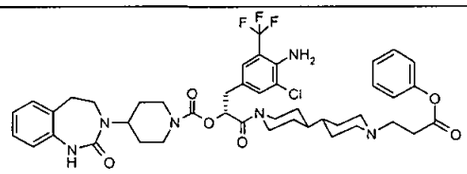
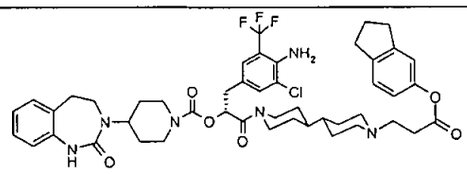
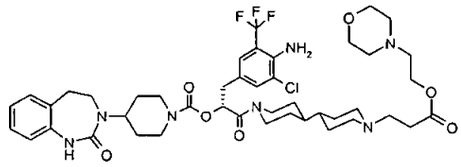
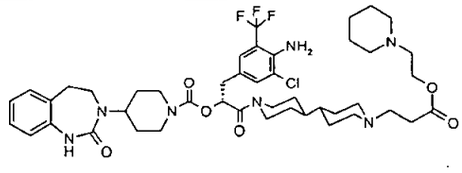
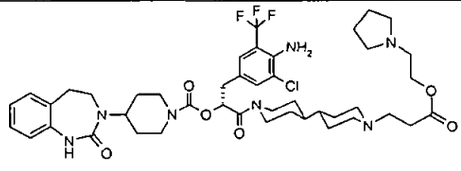
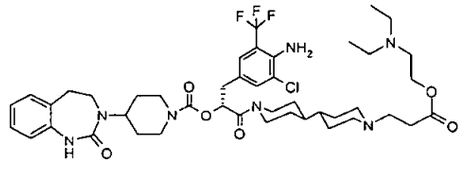
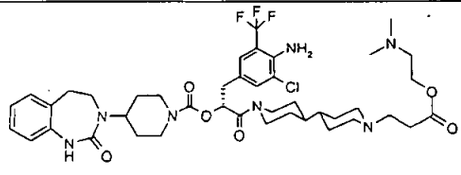
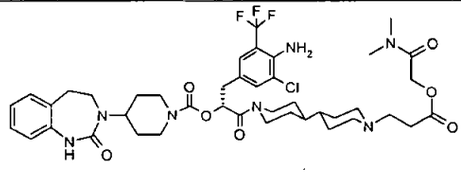
N.º	Estructura
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	

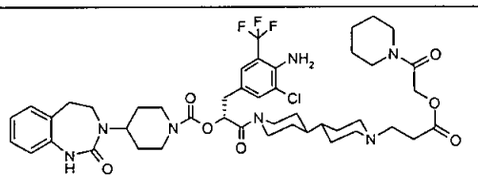
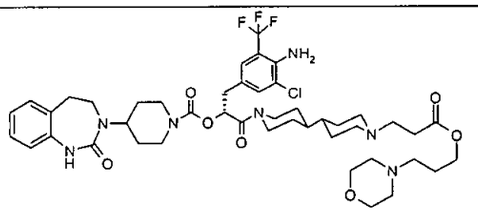
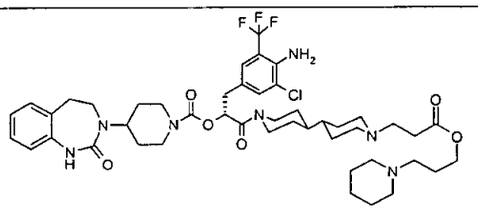
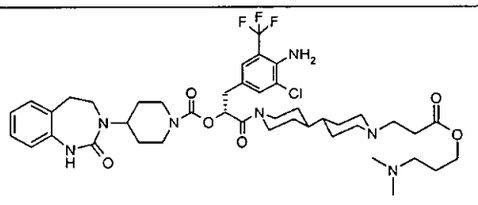
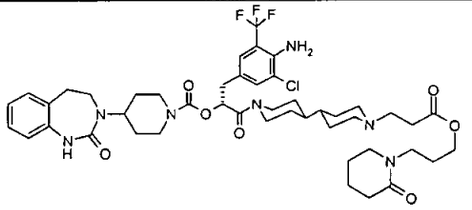
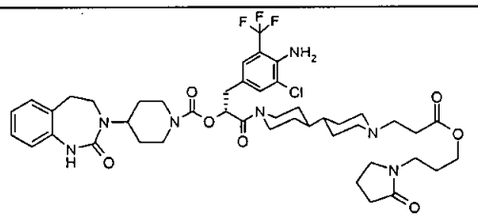
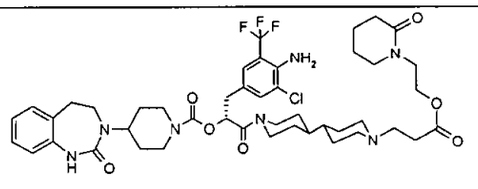
N.°	Estructura
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	

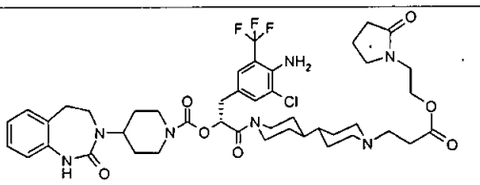
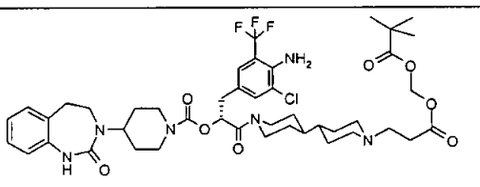
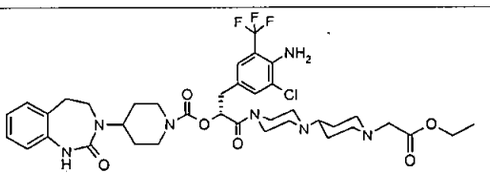
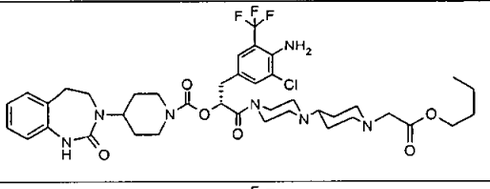
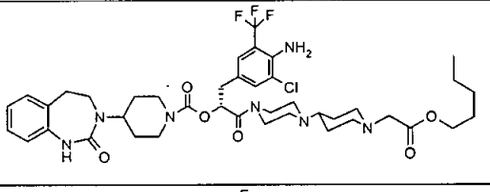
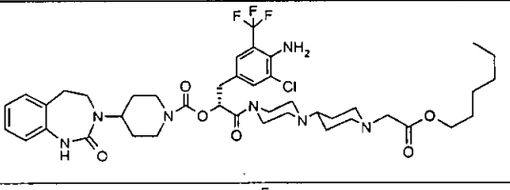
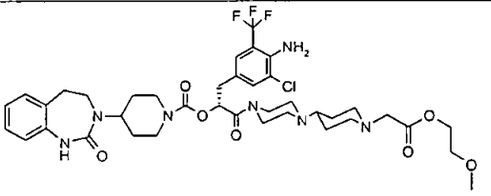
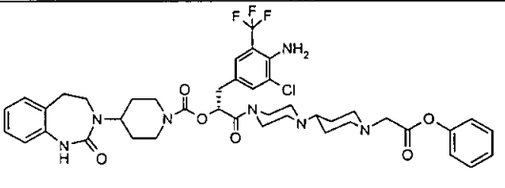
N.º	Estructura
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	

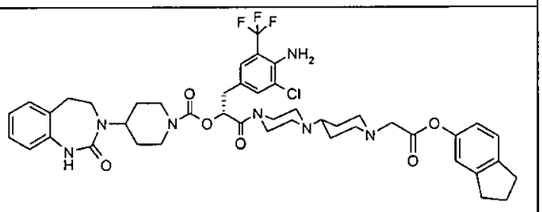
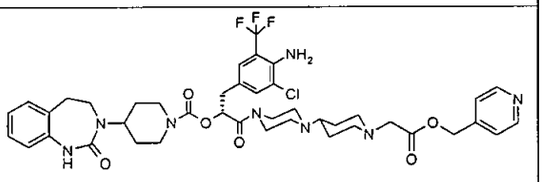
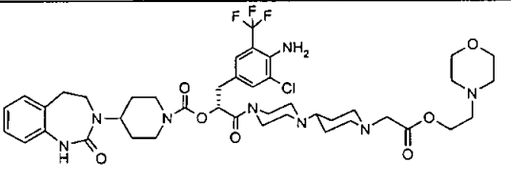
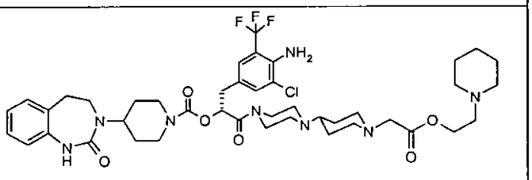
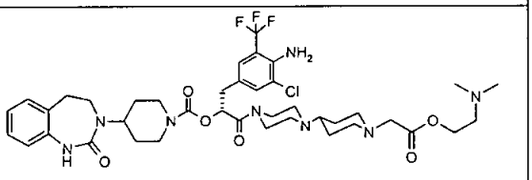
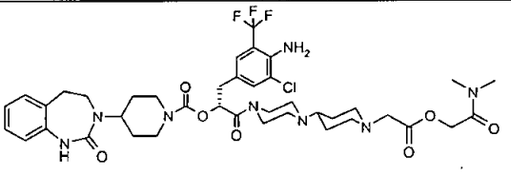
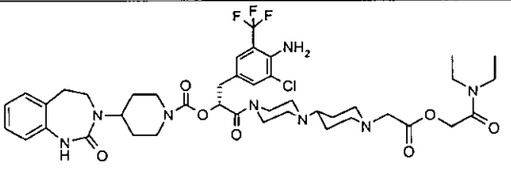
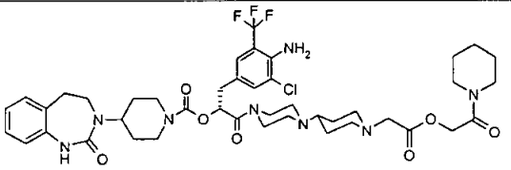
N.º	Estructura
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

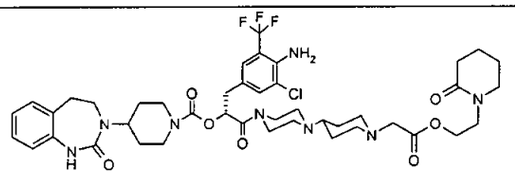
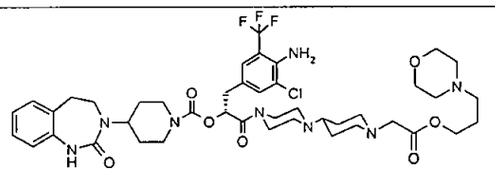
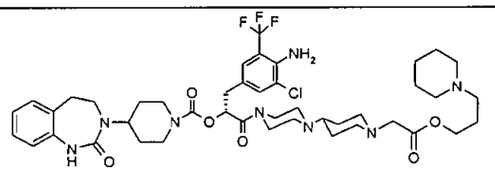
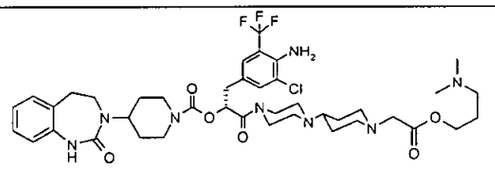
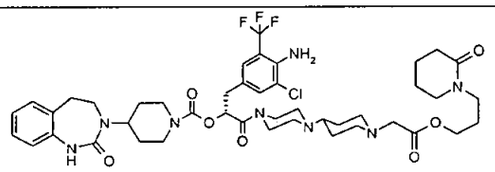
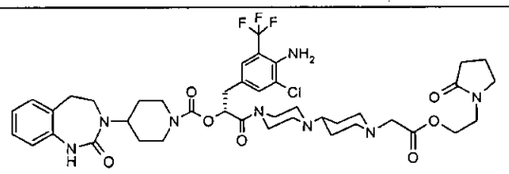
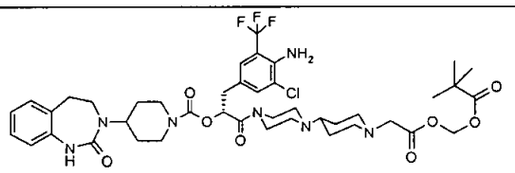
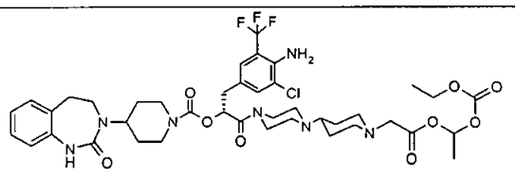
N.º	Estructura
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	

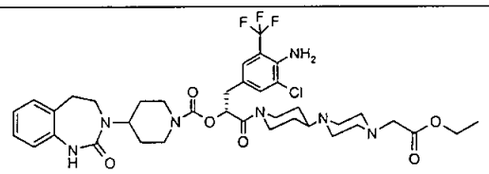
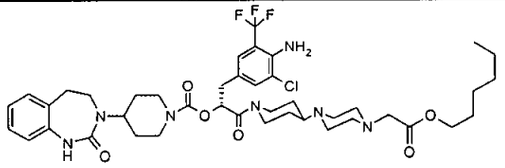
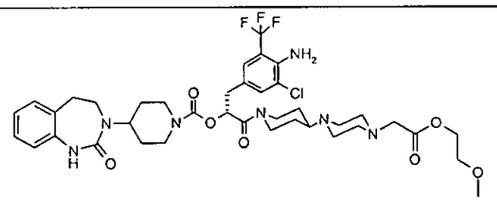
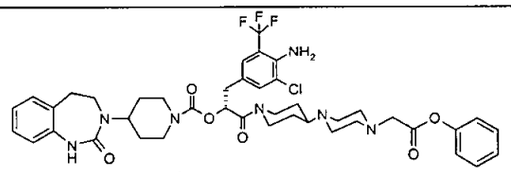
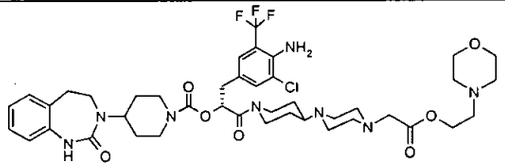
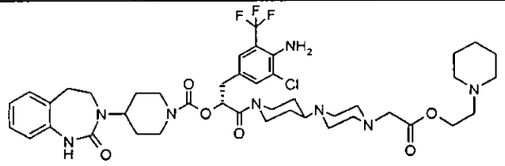
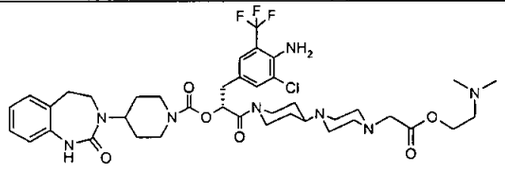
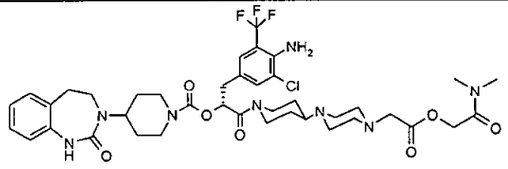
N.º	Estructura
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	

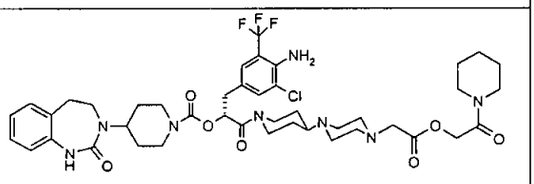
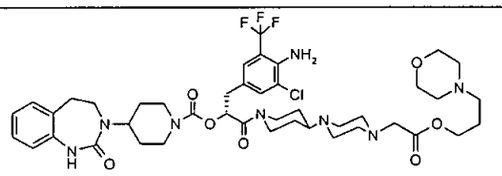
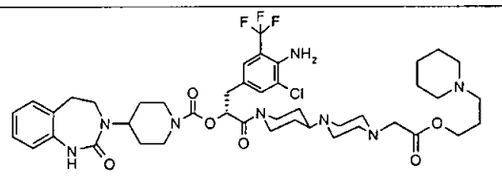
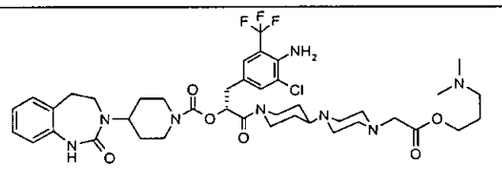
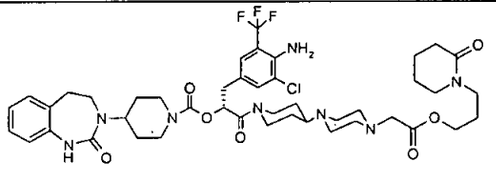
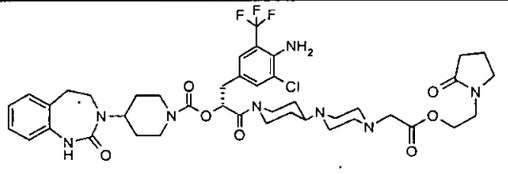
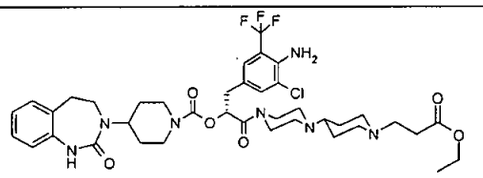
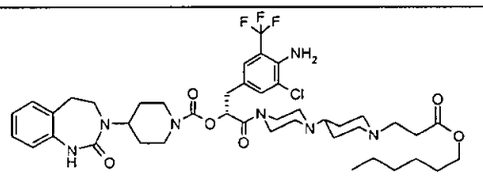
N.º	Estructura
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	

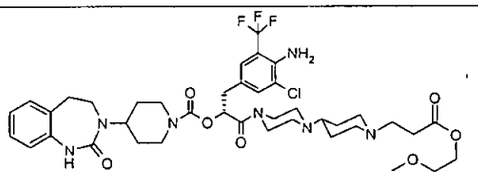
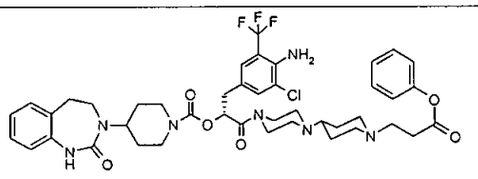
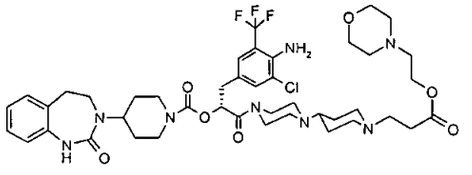
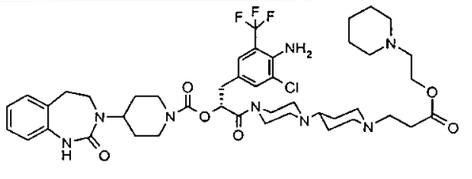
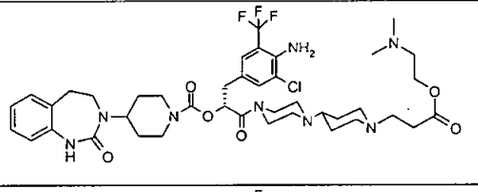
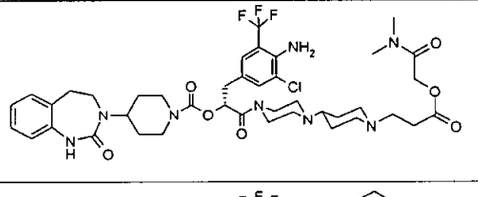
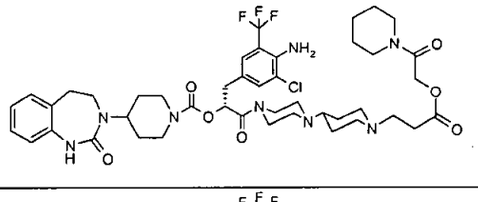
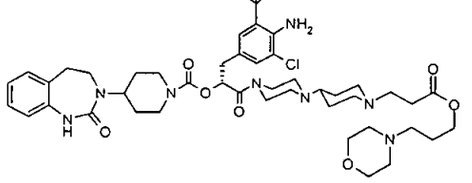
N.º	Estructura
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	

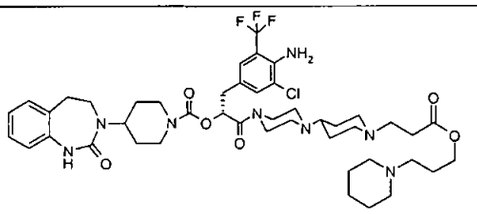
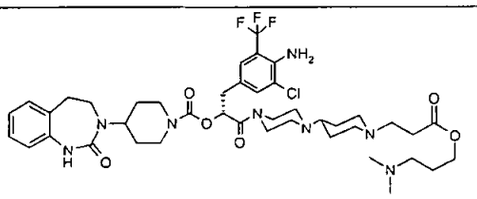
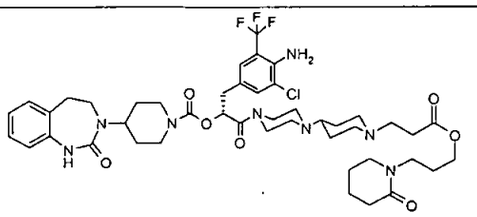
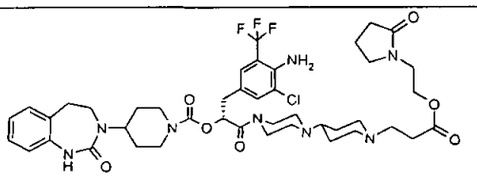
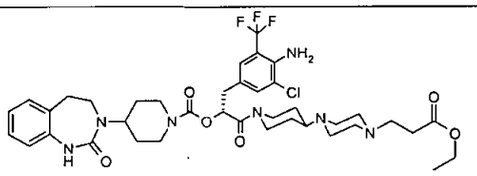
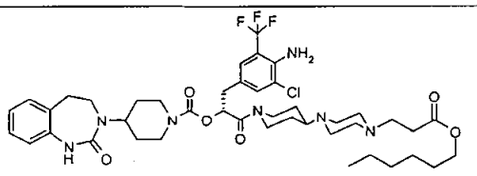
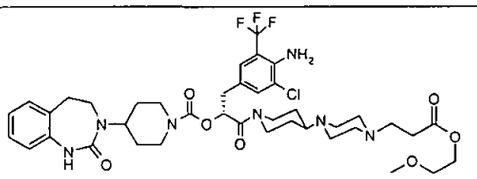
N.º	Estructura
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	

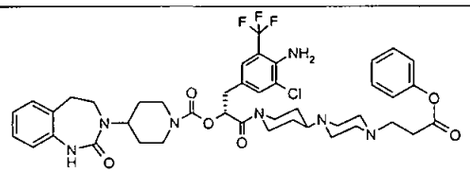
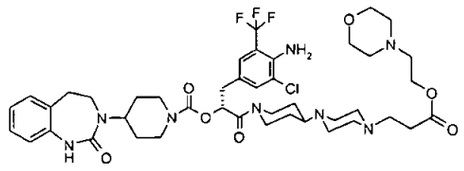
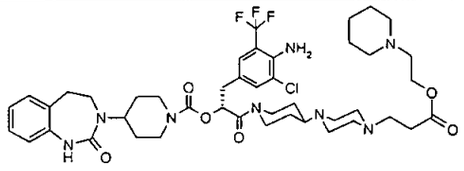
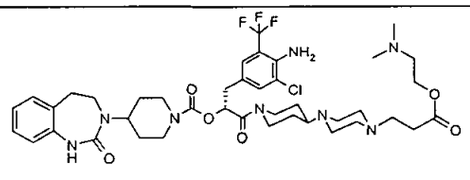
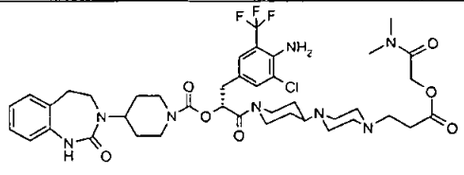
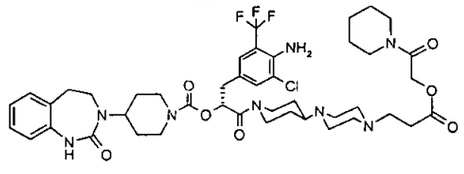
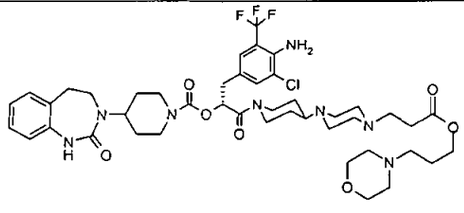
N.º	Estructura
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	

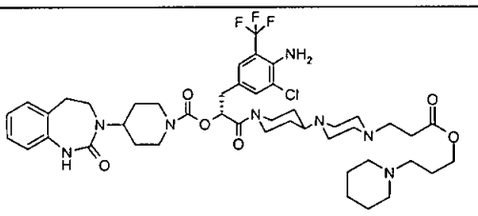
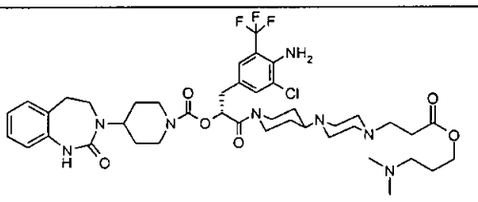
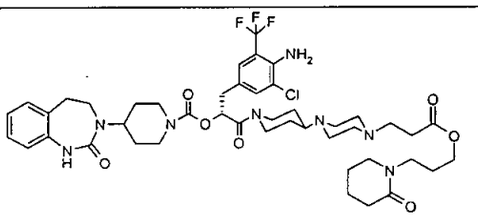
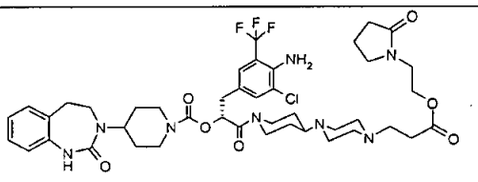
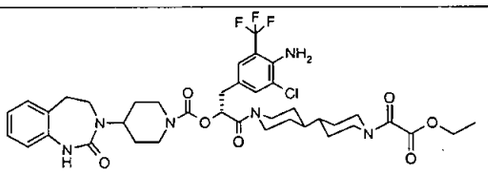
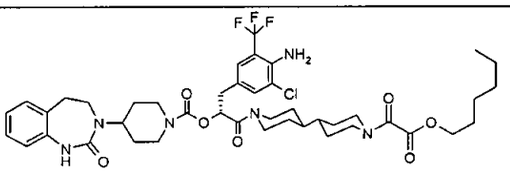
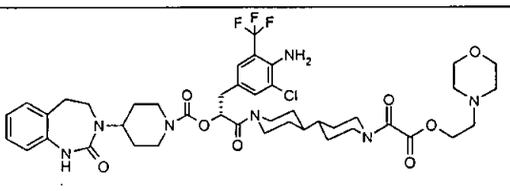
N.º	Estructura
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

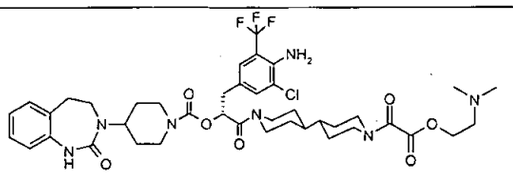
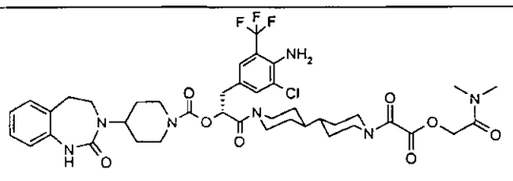
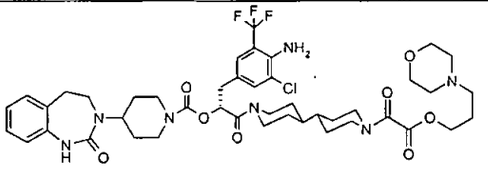
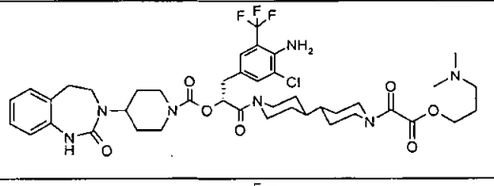
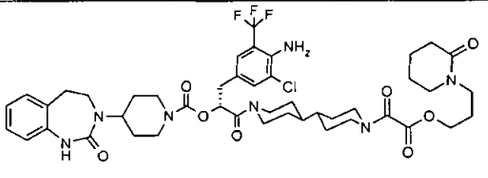
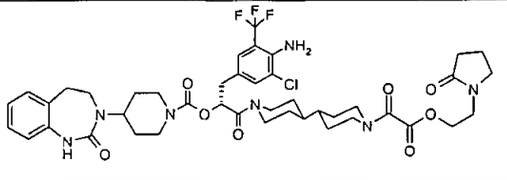
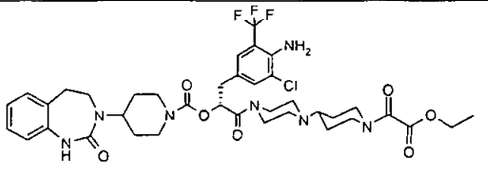
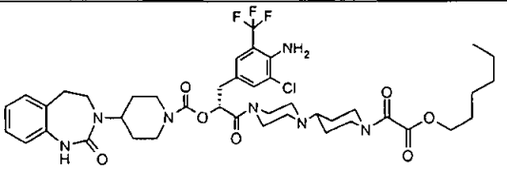
N.º	Estructura
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	
(149)	

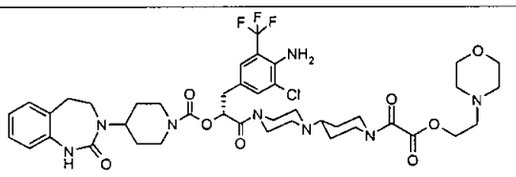
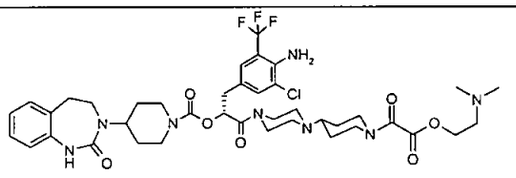
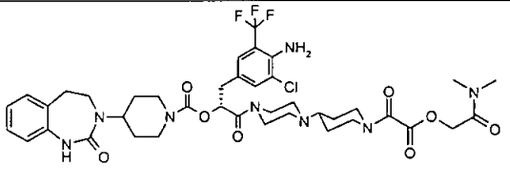
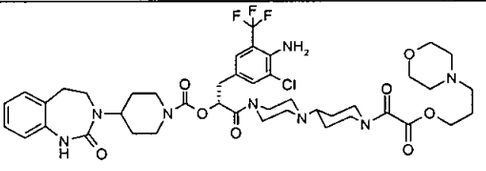
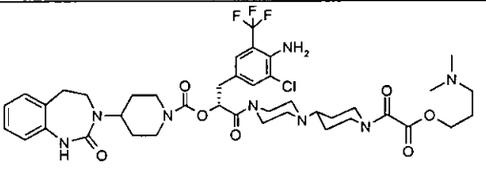
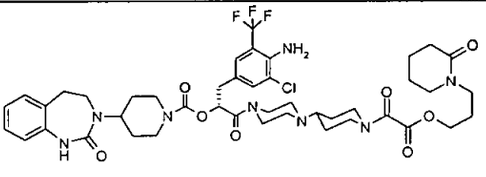
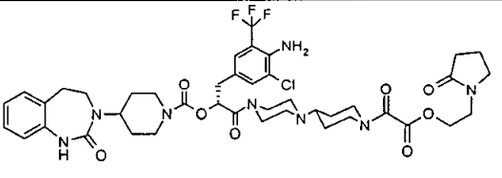
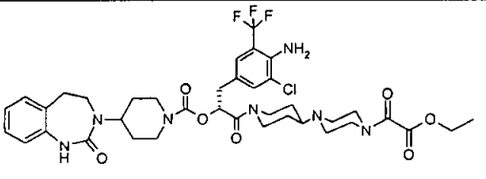
N.º	Estructura
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	
(157)	

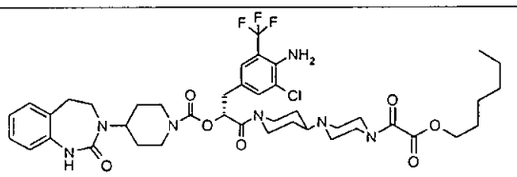
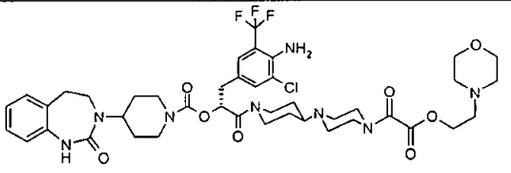
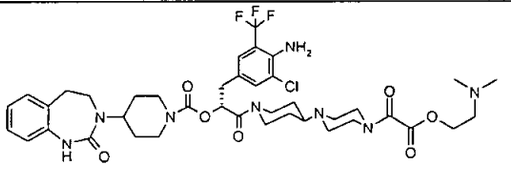
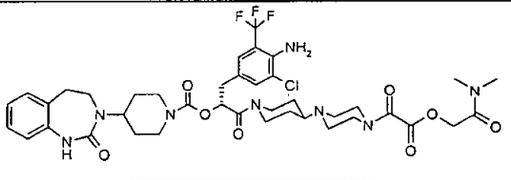
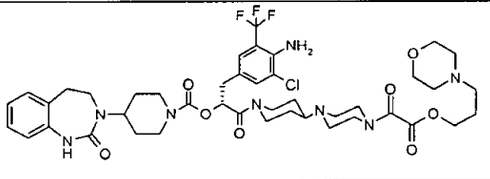
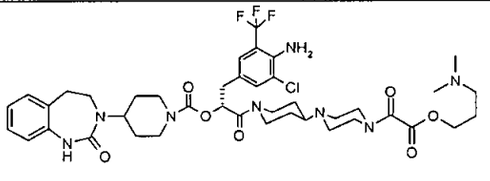
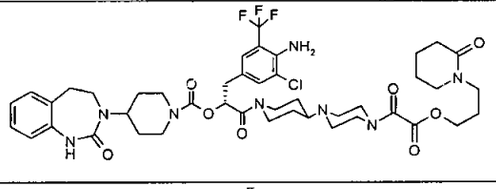
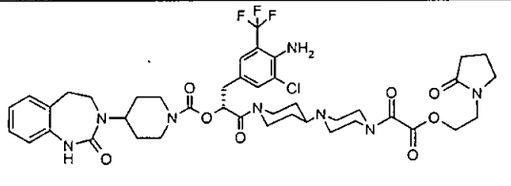
N.º	Estructura
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	

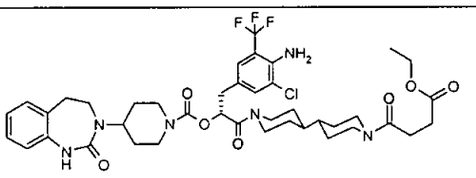
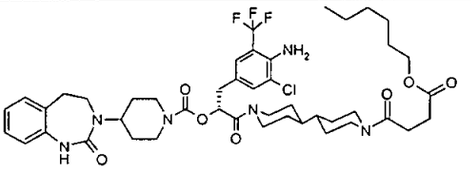
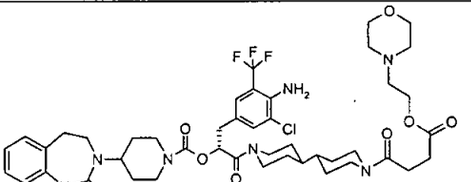
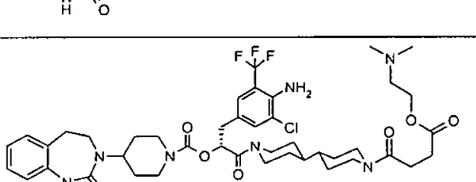
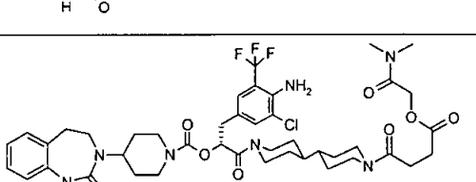
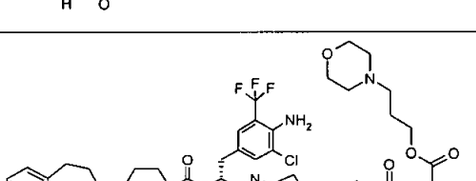
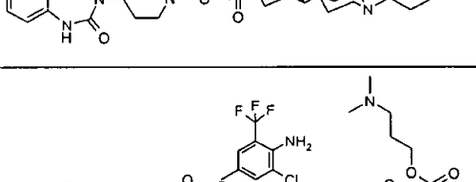
N.º	Estructura
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	

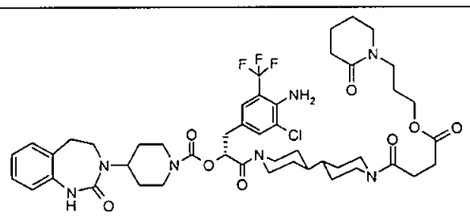
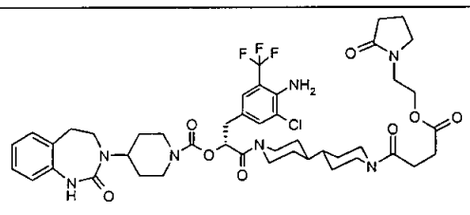
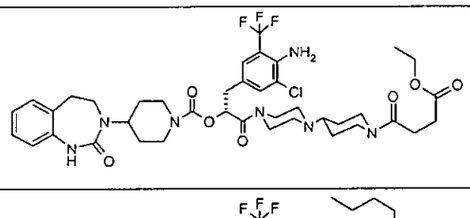
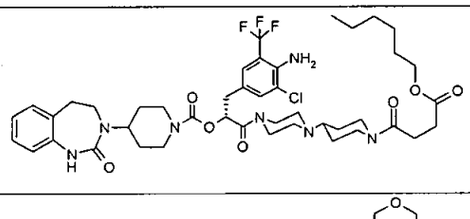
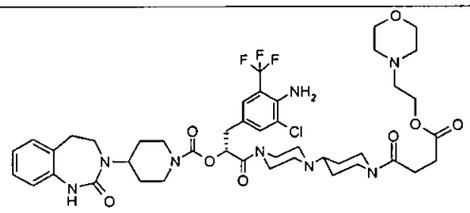
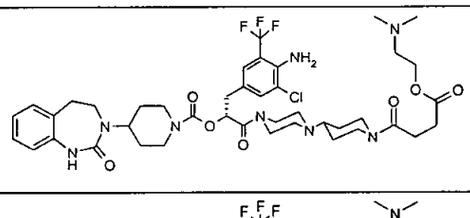
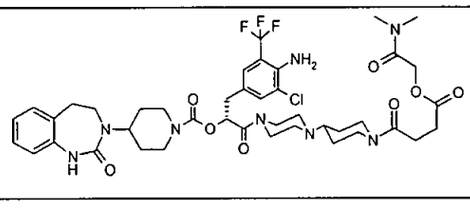
N.º	Estructura
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	

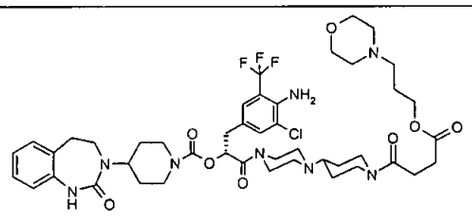
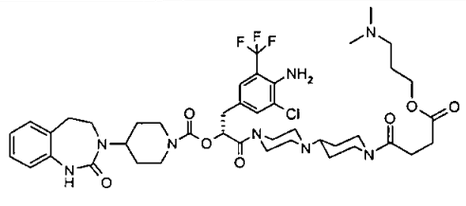
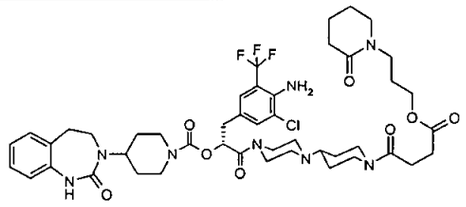
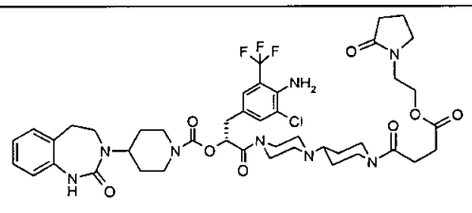
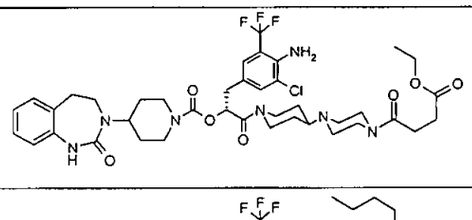
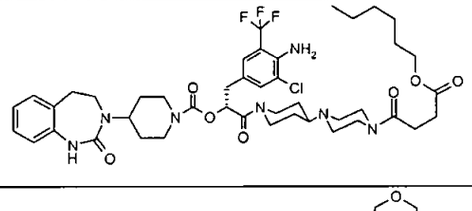
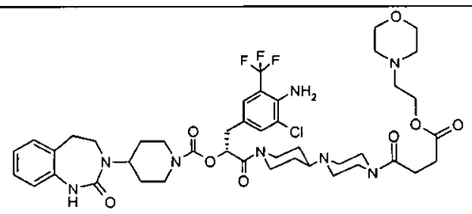
N.º	Estructura
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

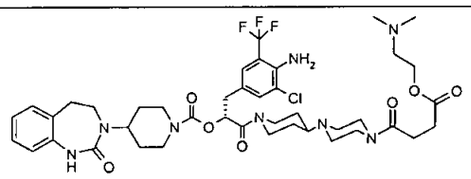
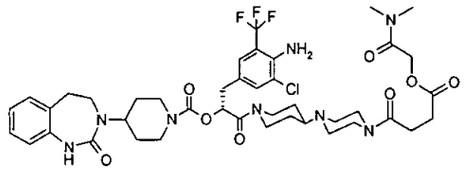
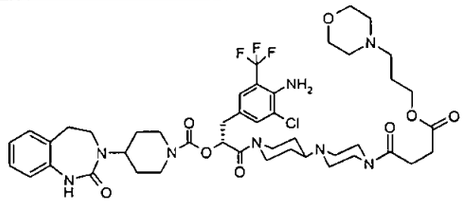
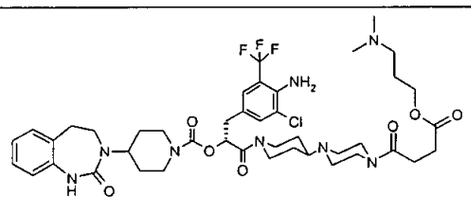
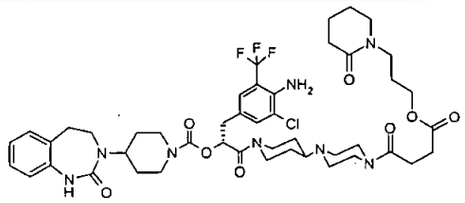
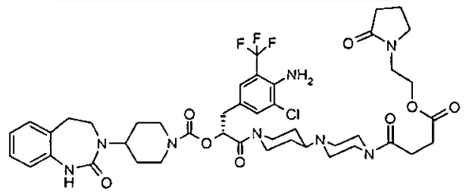
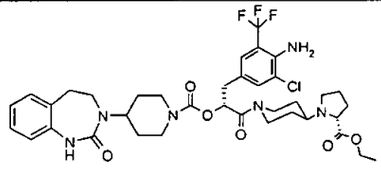
N.º	Estructura
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	

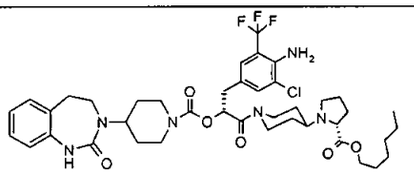
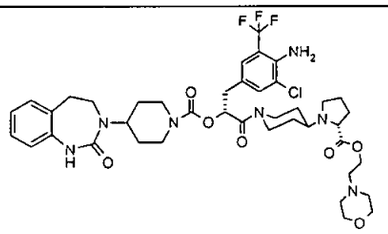
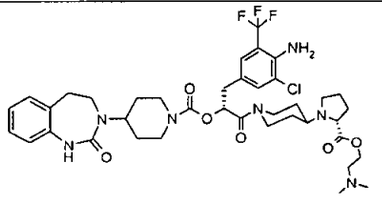
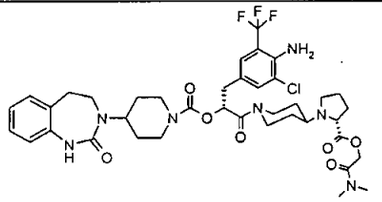
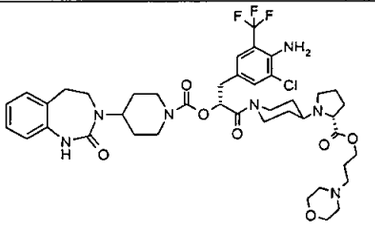
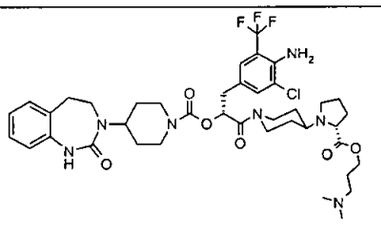
N.º	Estructura
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	

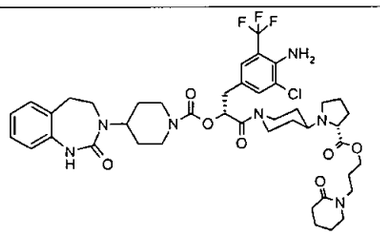
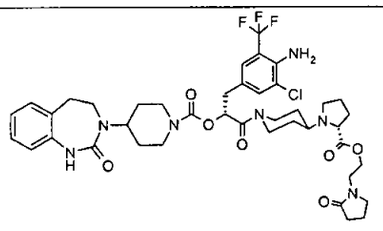
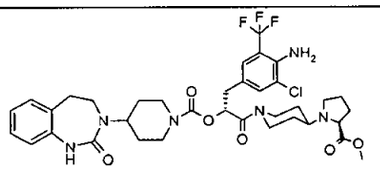
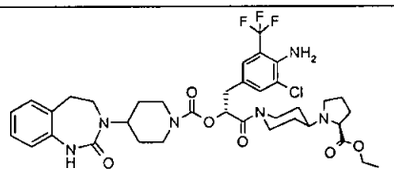
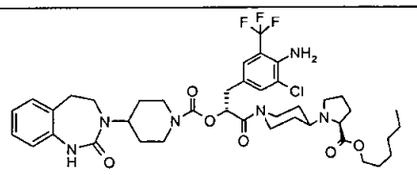
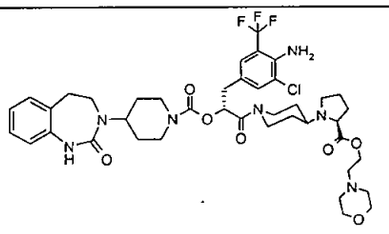
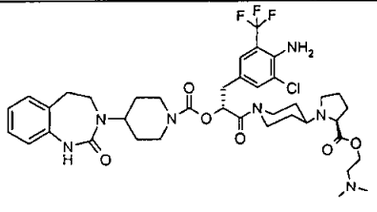
N.º	Estructura
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	

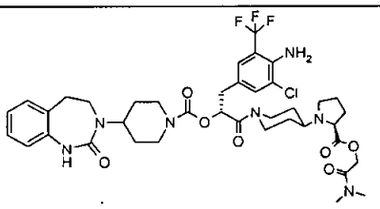
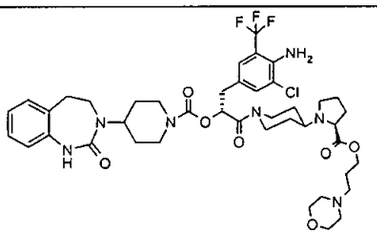
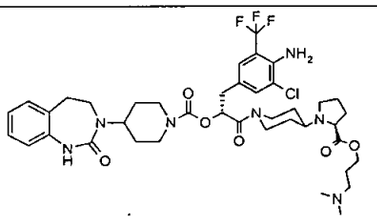
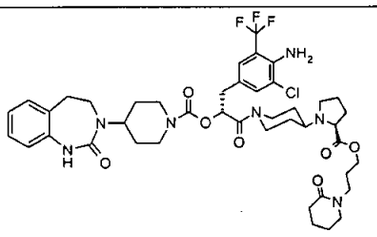
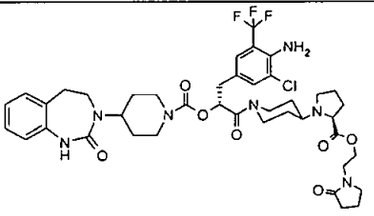
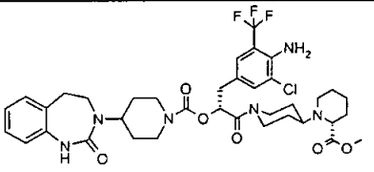
N.º	Estructura
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	
(214)	
(215)	
(216)	

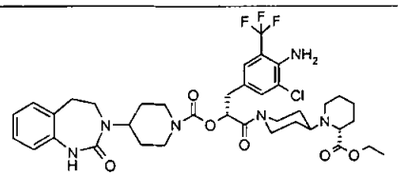
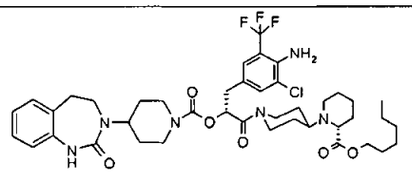
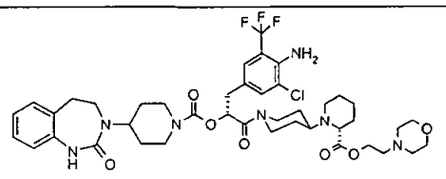
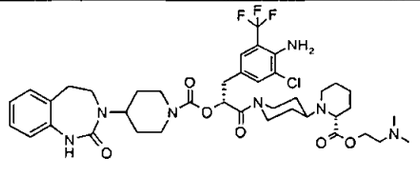
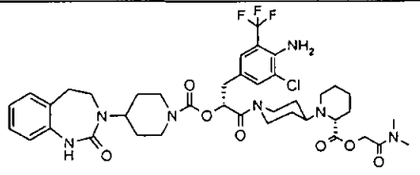
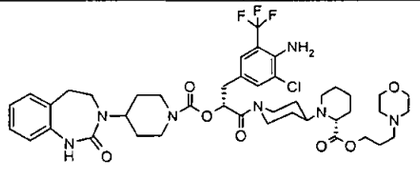
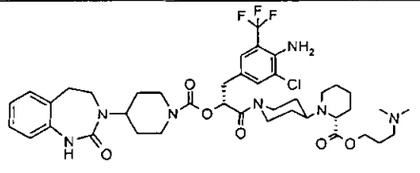
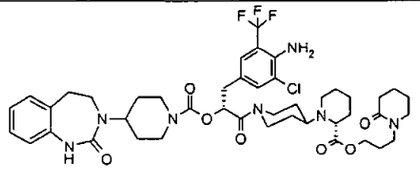
N.º	Estructura
(217)	
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	

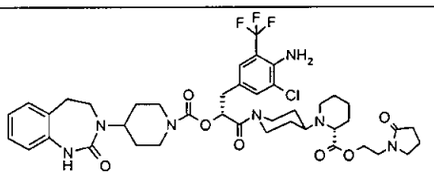
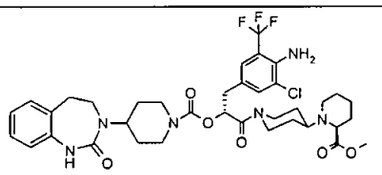
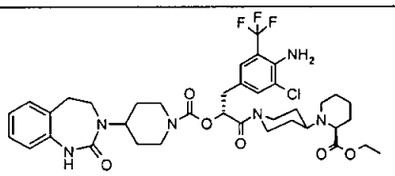
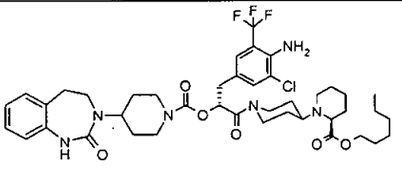
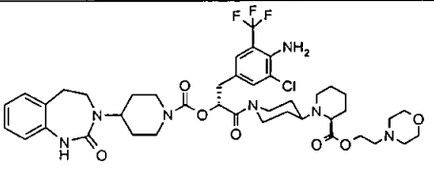
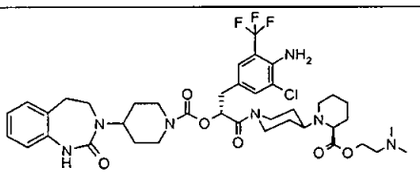
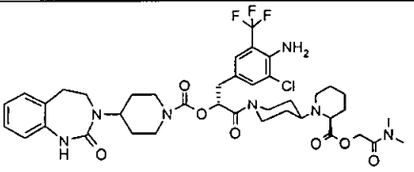
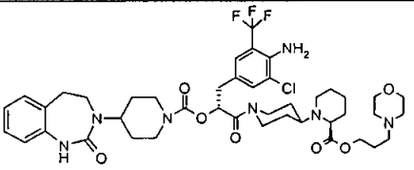
N.º	Estructura
(224)	
(225)	
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	

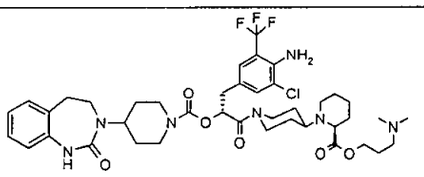
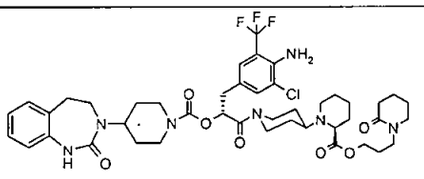
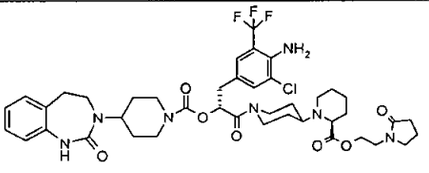
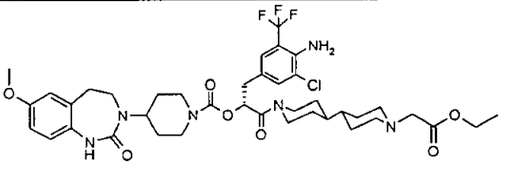
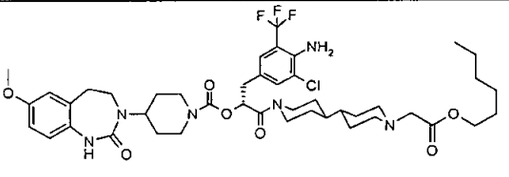
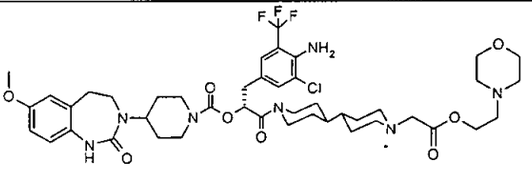
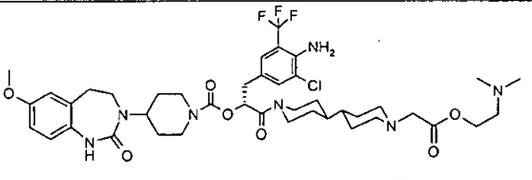
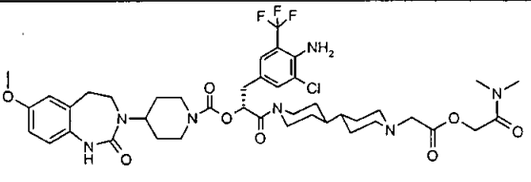
N.º	Estructura
(231)	
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	

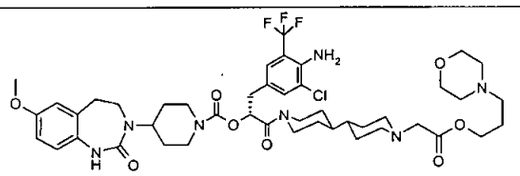
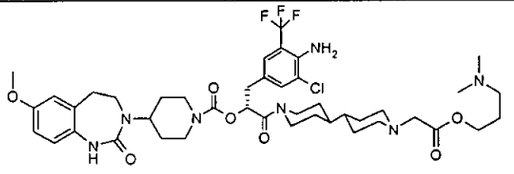
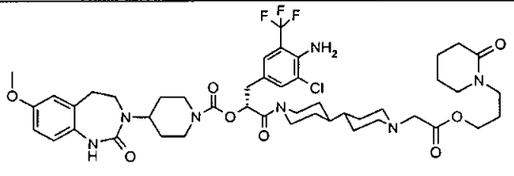
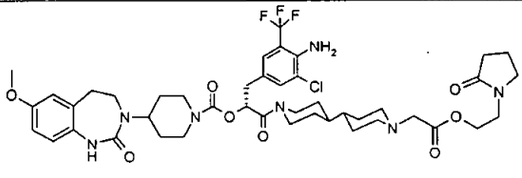
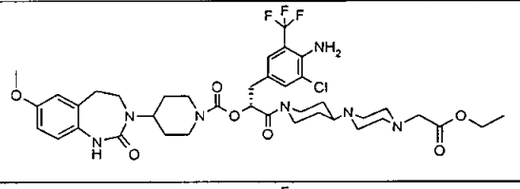
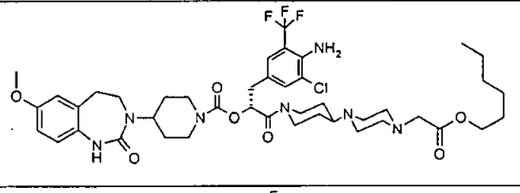
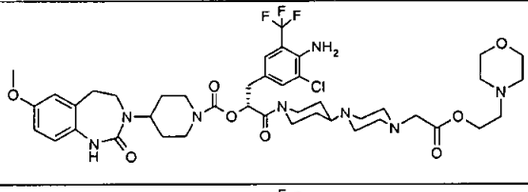
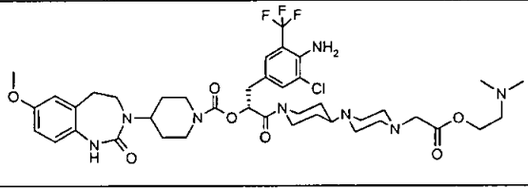
N.º	Estructura
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	

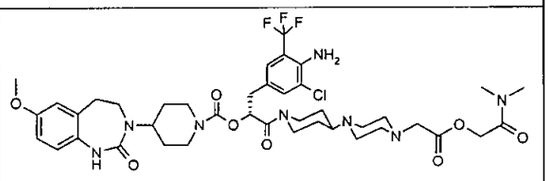
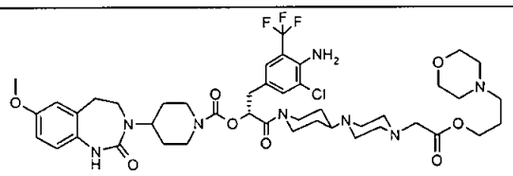
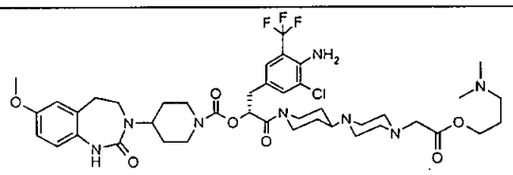
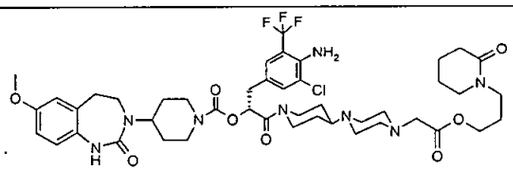
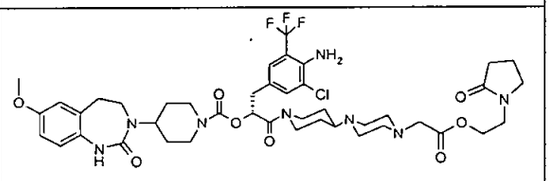
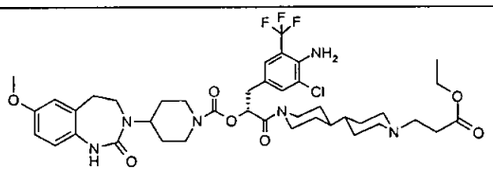
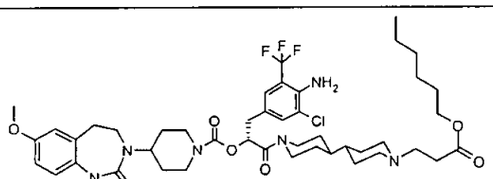
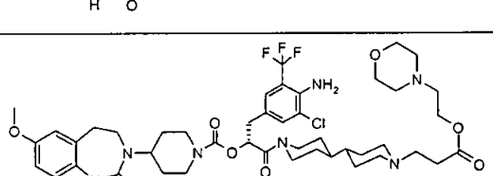
N.º	Estructura
(244)	
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	

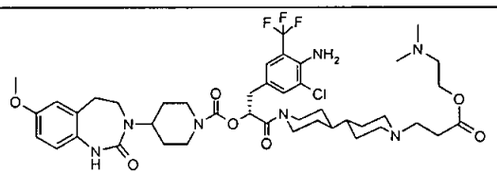
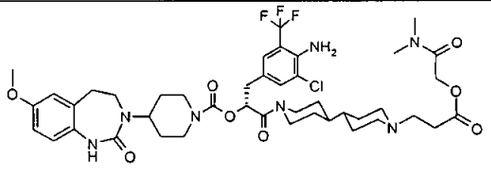
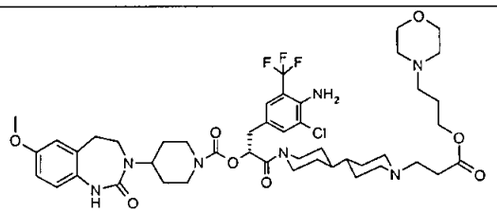
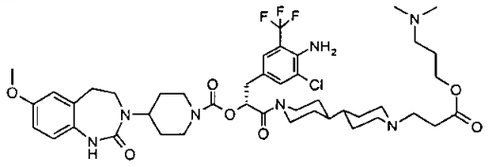
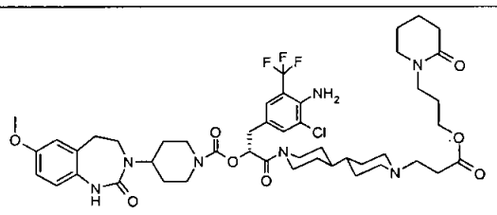
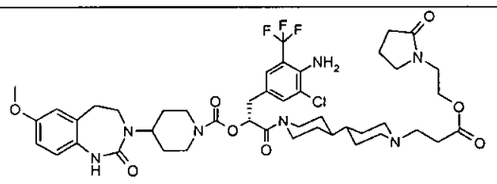
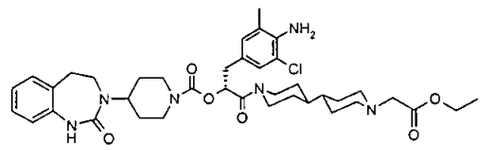
N.º	Estructura
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	

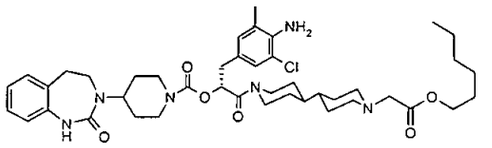
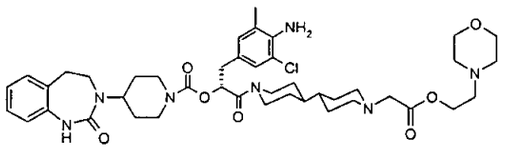
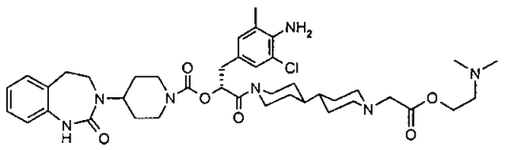
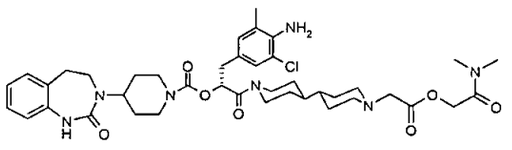
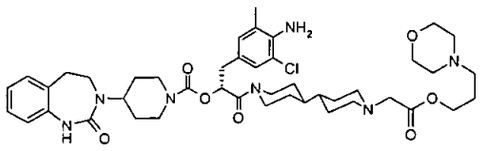
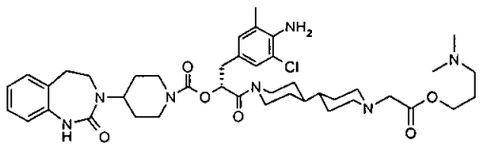
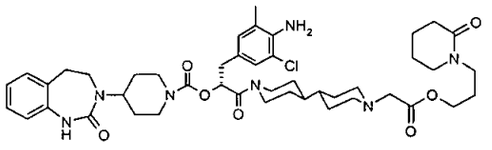
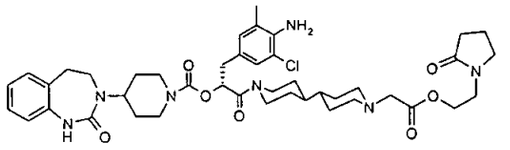
N.º	Estructura
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	

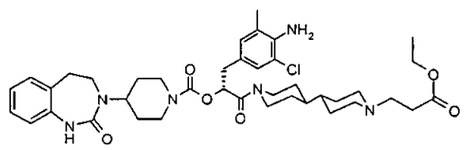
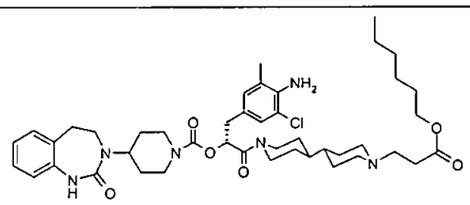
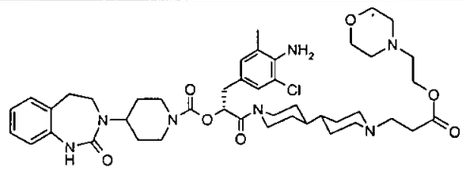
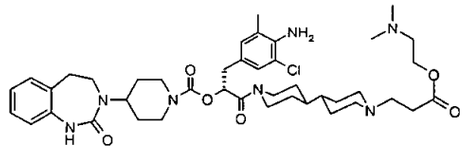
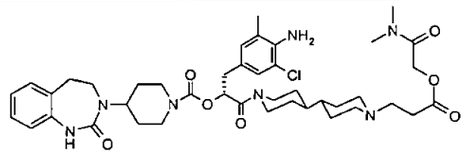
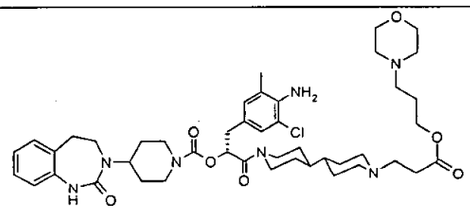
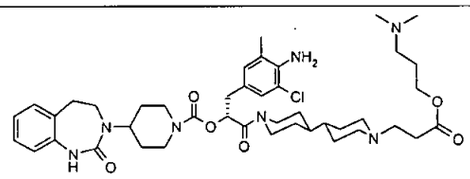
N.º	Estructura
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	

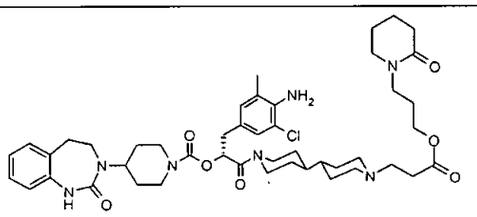
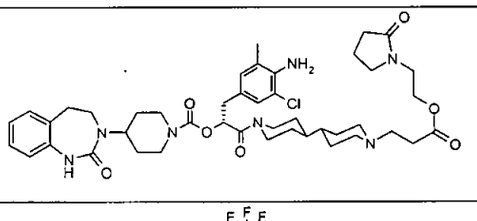
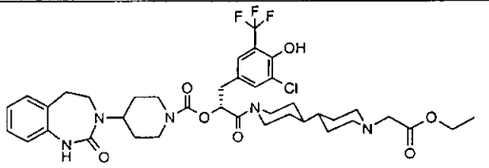
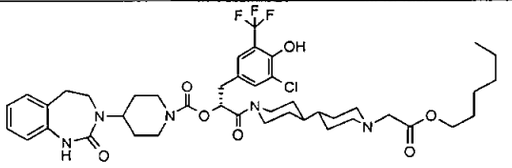
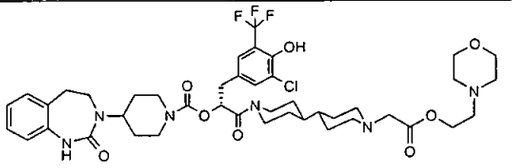
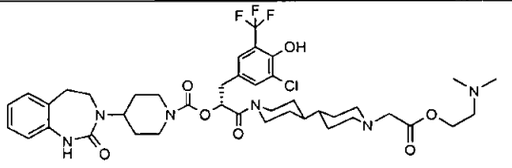
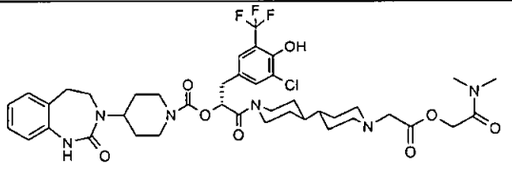
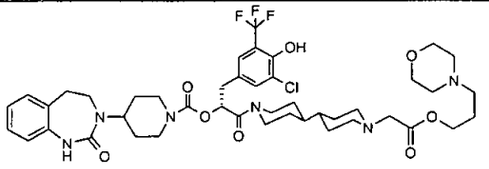
N.º	Estructura
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	

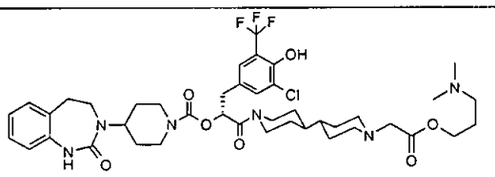
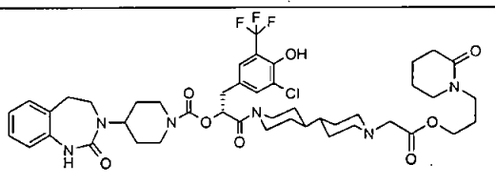
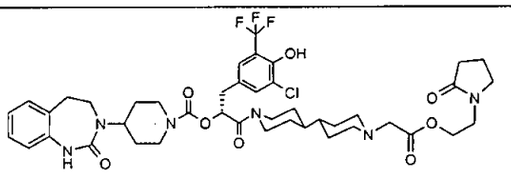
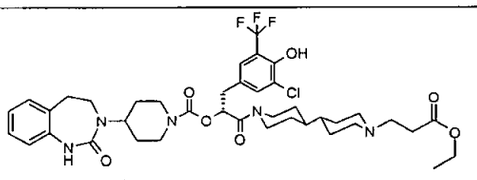
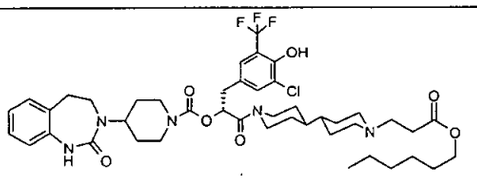
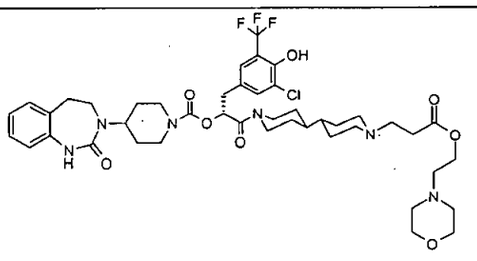
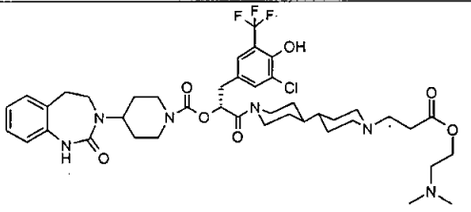
N.º	Estructura
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	

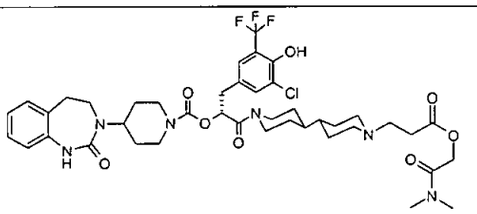
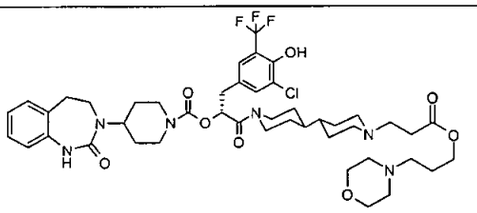
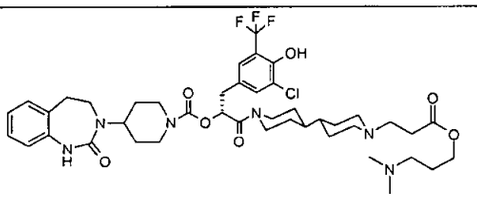
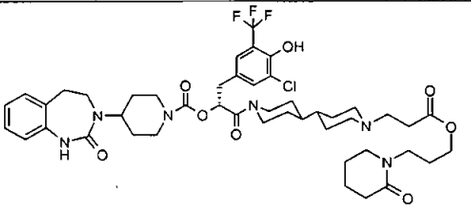
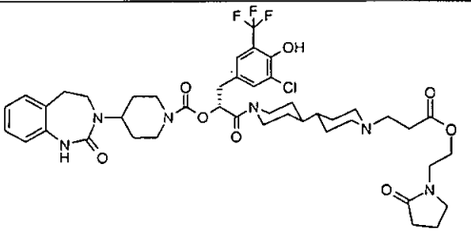
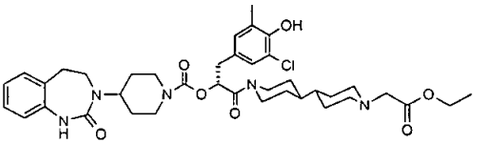
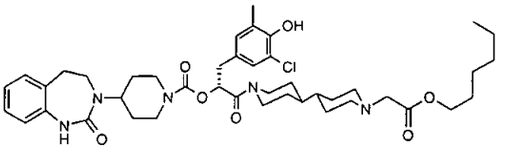
N.º	Estructura
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	

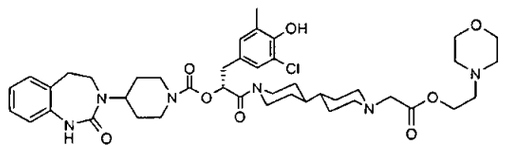
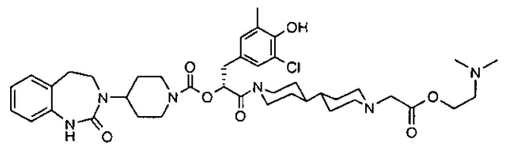
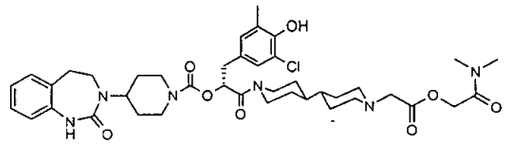
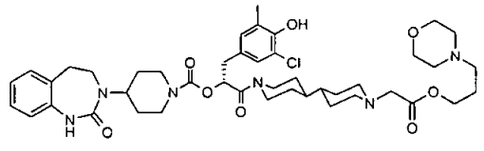
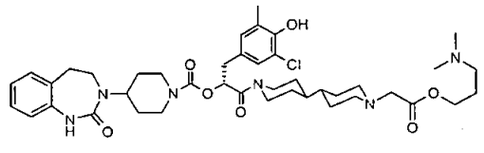
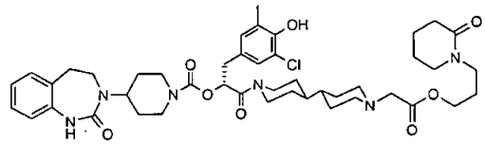
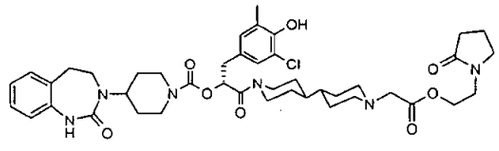
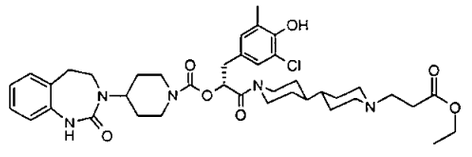
N.º	Estructura
(297)	
(298)	
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	

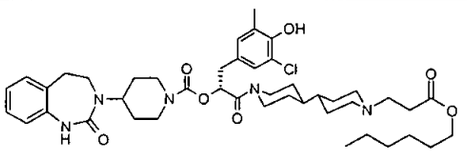
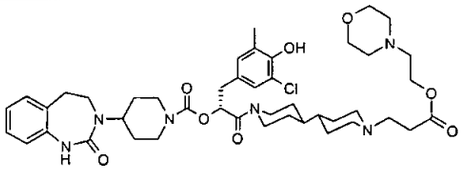
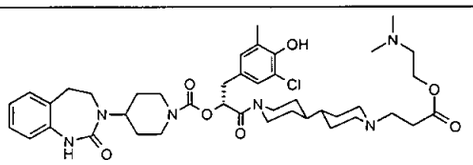
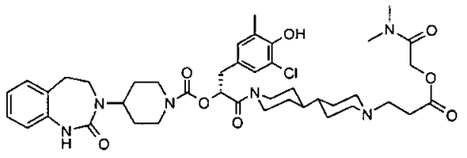
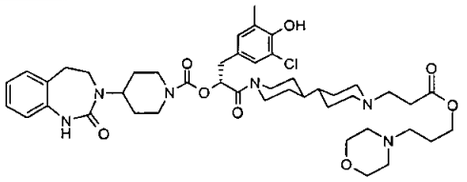
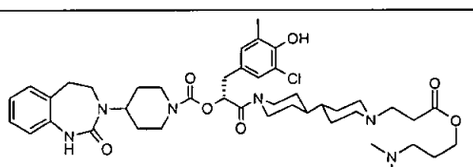
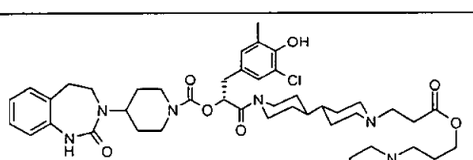
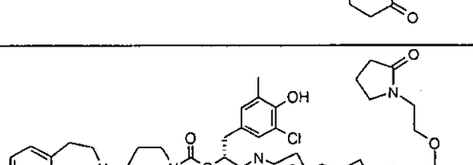
N.º	Estructura
(305)	
(306)	
(307)	
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	

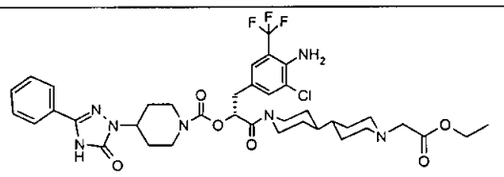
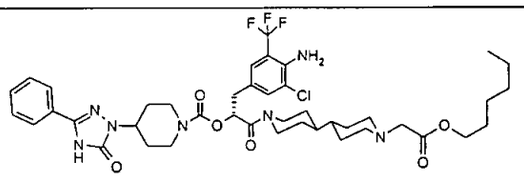
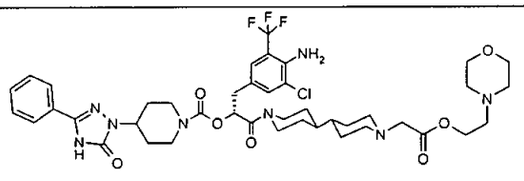
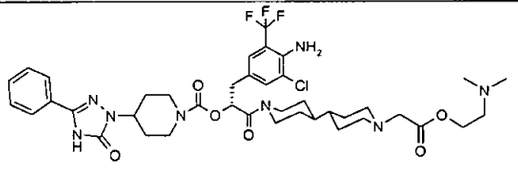
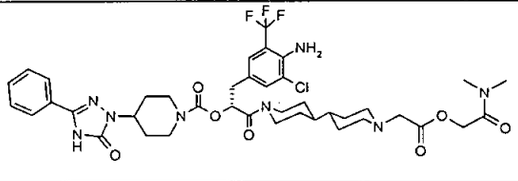
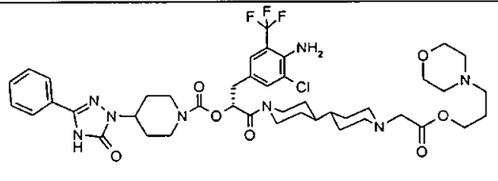
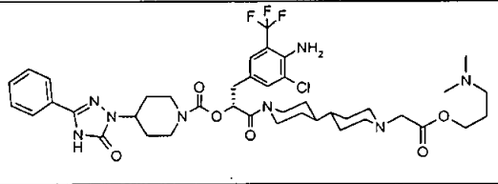
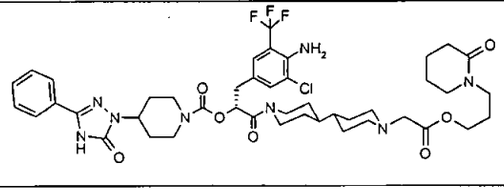
N.º	Estructura
(312)	
(313)	
(314)	
(315)	
(316)	
(317)	
(318)	
(319)	

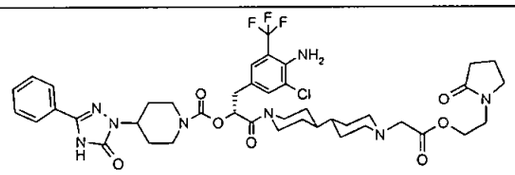
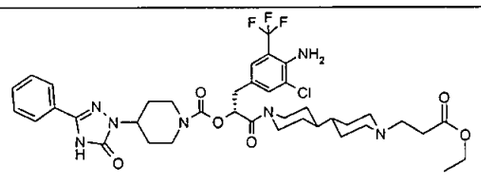
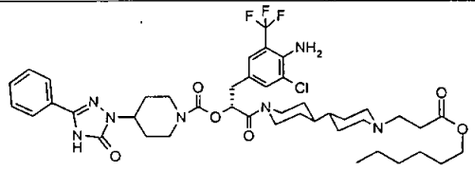
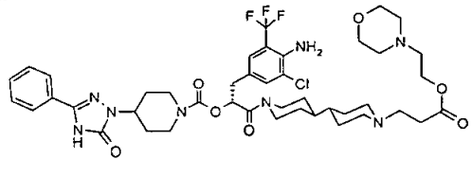
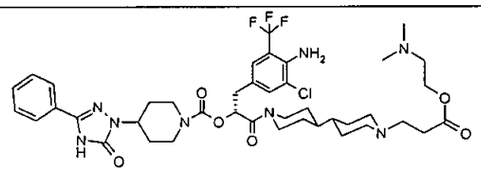
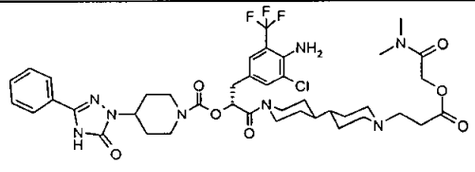
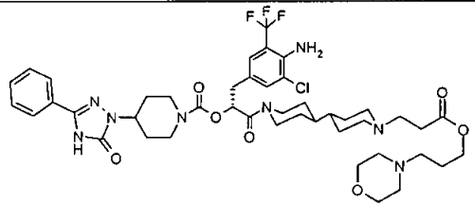
N.º	Estructura
(320)	
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	
(325)	
(326)	

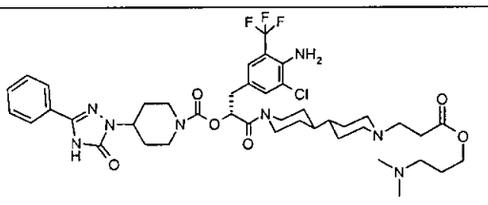
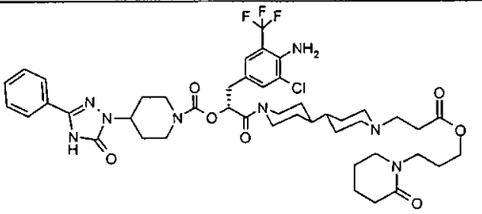
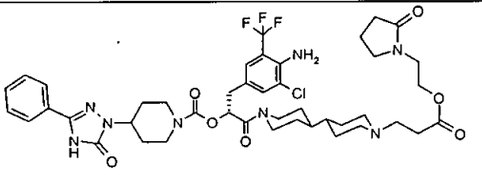
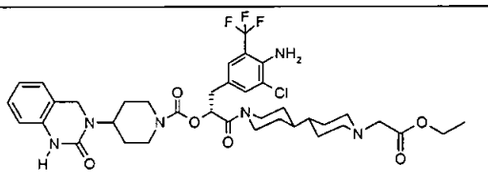
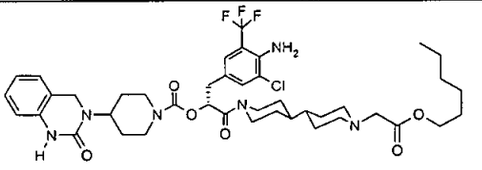
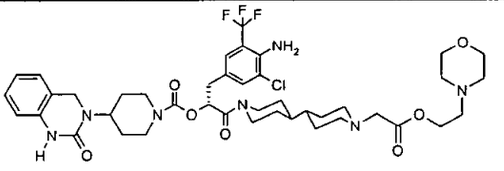
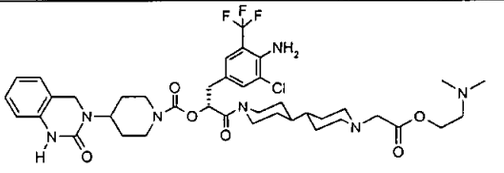
N.º	Estructura
(327)	
(328)	
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	

N.º	Estructura
(334)	
(335)	
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	

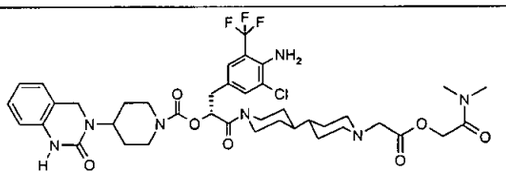
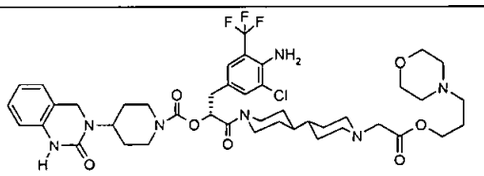
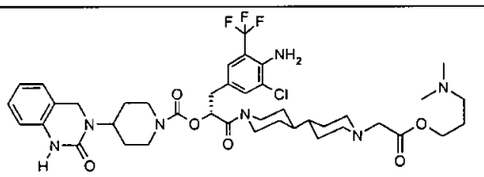
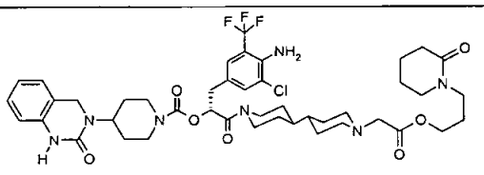
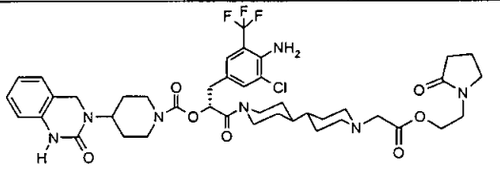
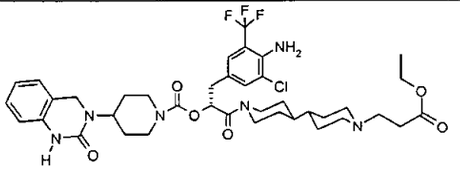
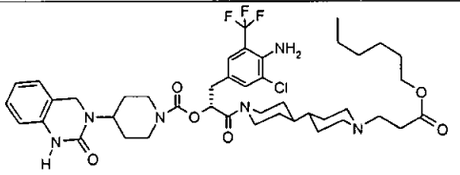
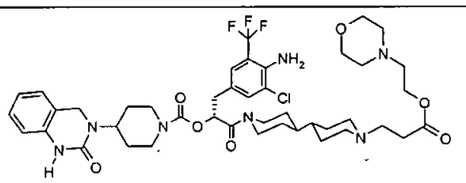
N.º	Estructura
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	

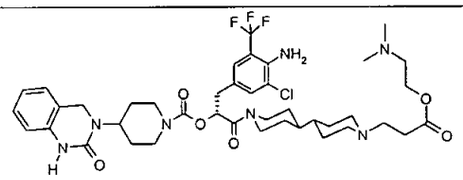
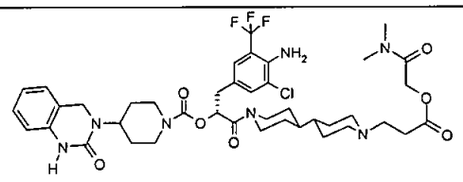
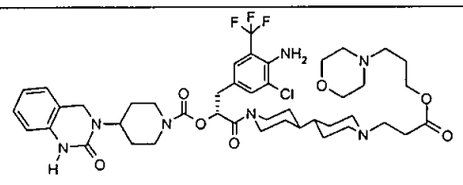
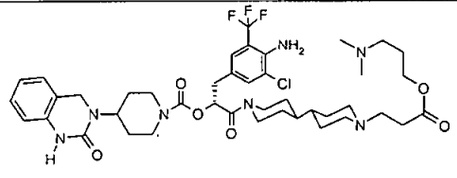
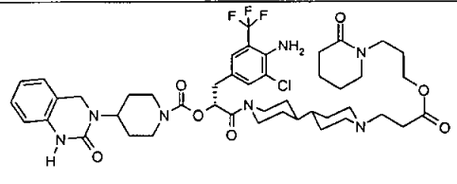
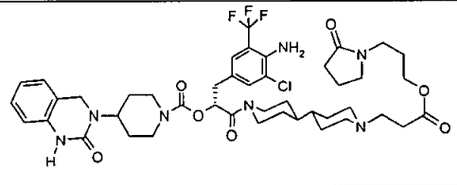
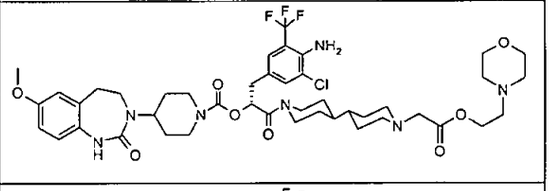
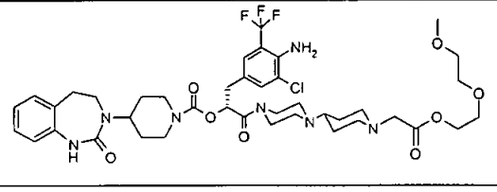
N.º	Estructura
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	

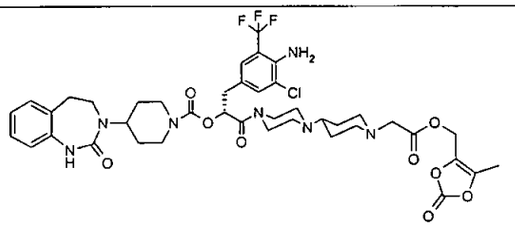
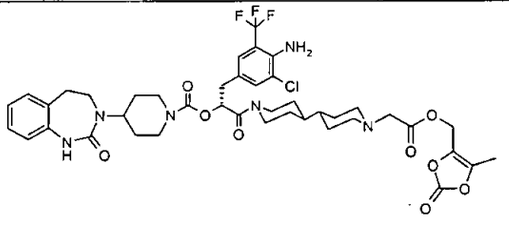
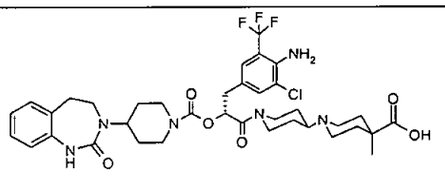
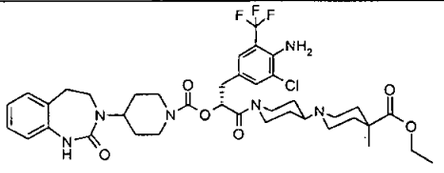
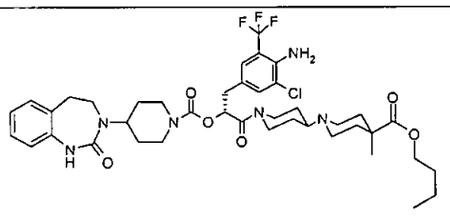
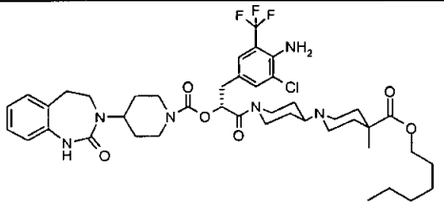
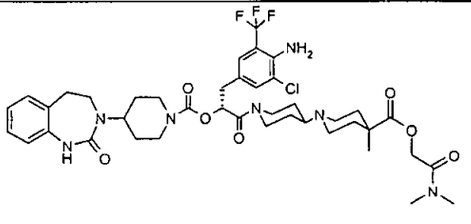
N.º	Estructura
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	

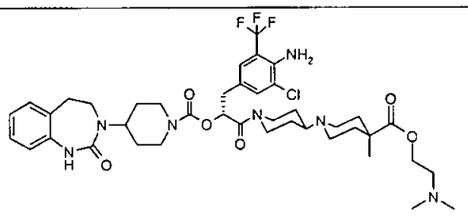
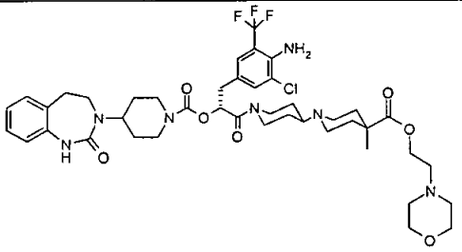
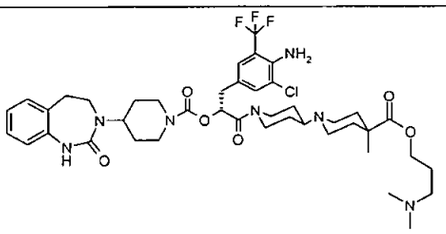
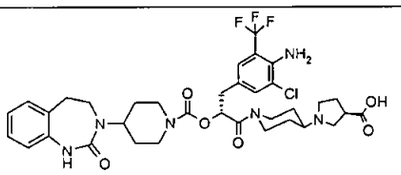
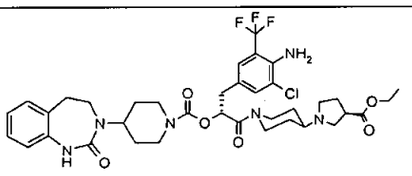
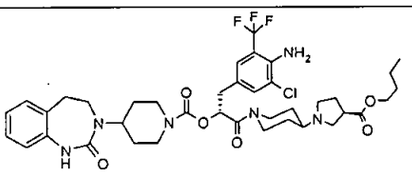
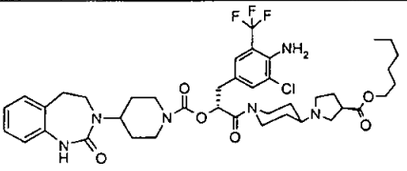
N.º	Estructura
(365)	
(366)	
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	

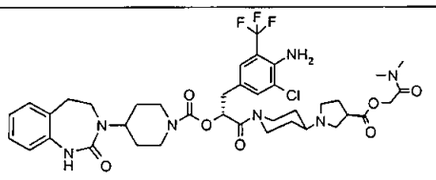
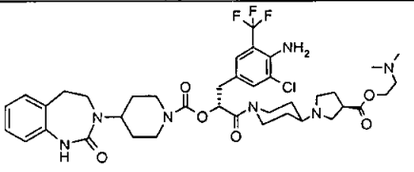
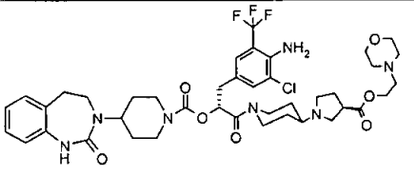
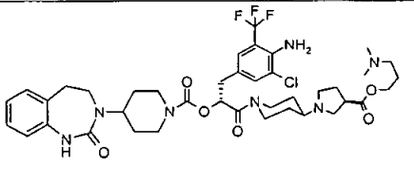
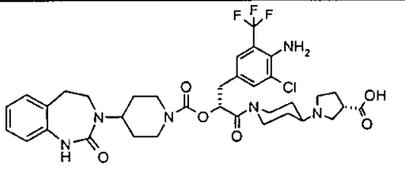
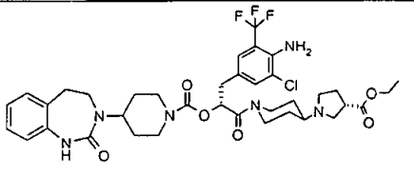
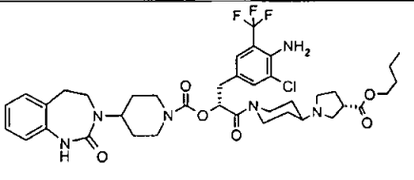
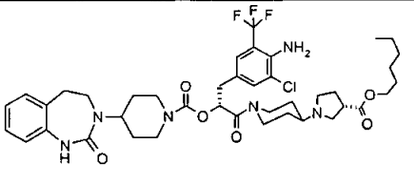
709

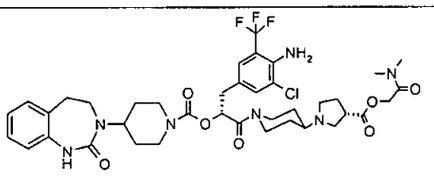
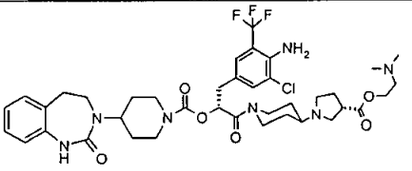
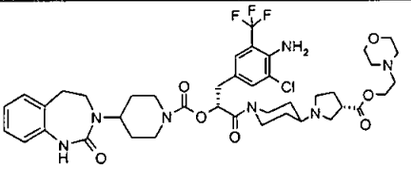
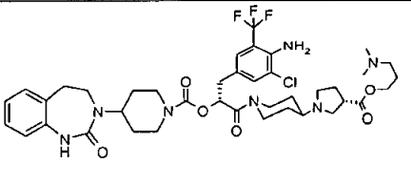
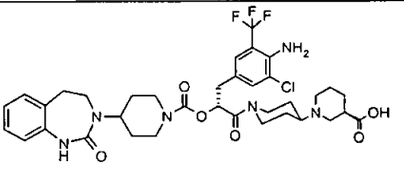
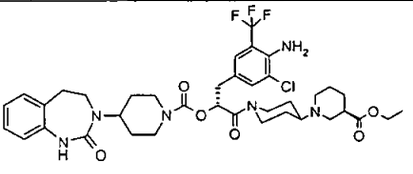
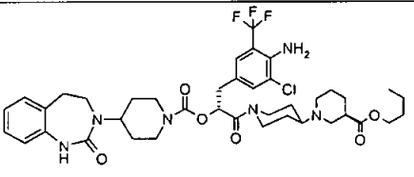
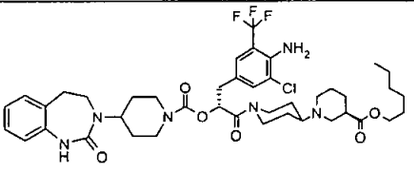
N.º	Estructura
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	

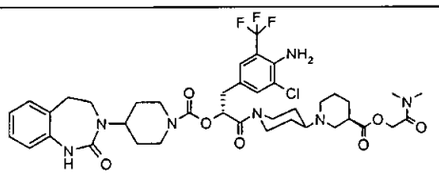
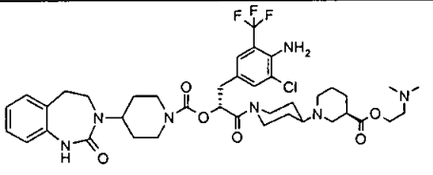
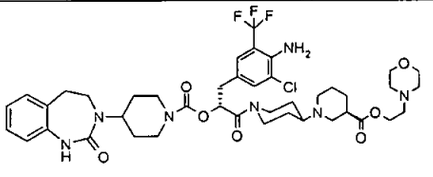
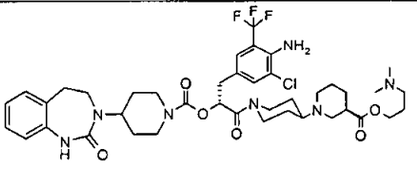
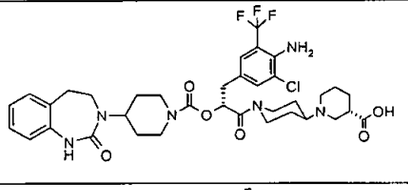
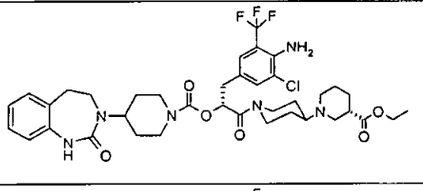
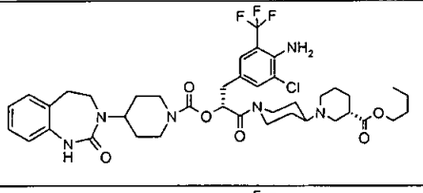
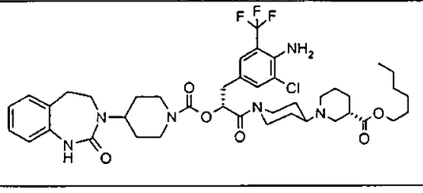
N.º	Estructura
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	
(384)	
(385)	
(386)	
(387)	

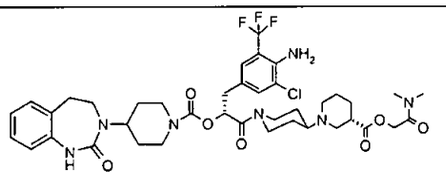
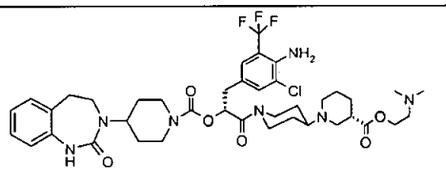
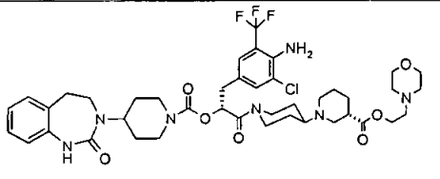
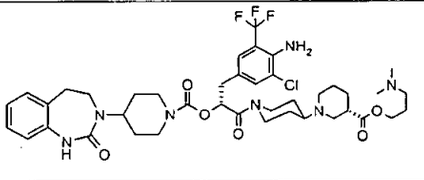
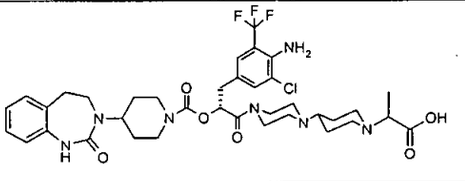
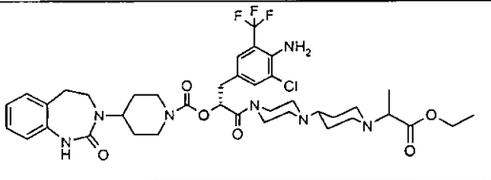
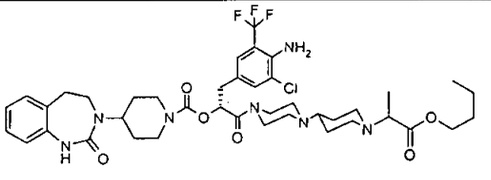
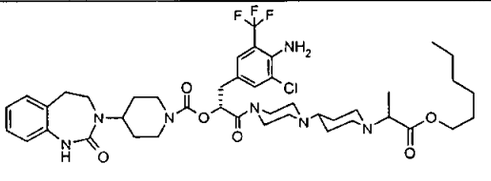
N.º	Estructura
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	
(392)	
(393)	
(394)	

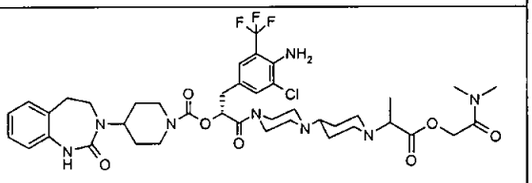
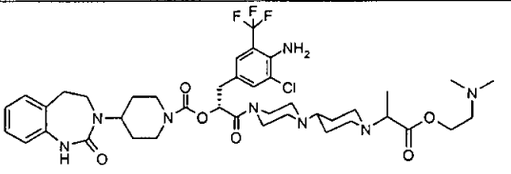
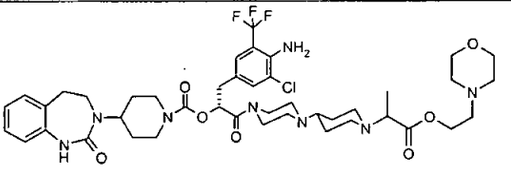
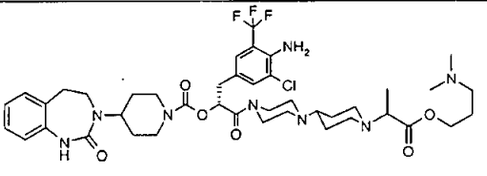
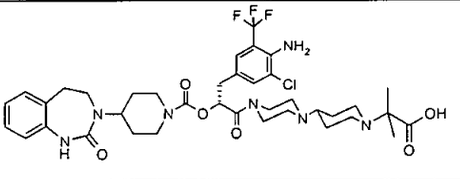
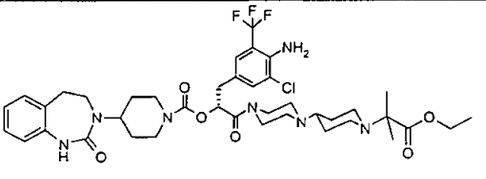
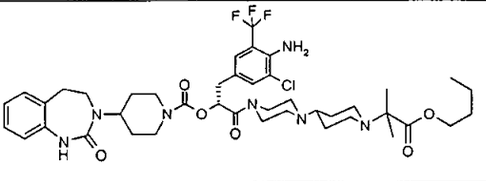
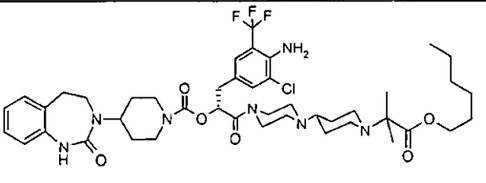
N.º	Estructura
(395)	
(396)	
(397)	
(398)	
(399)	
(400)	
(401)	

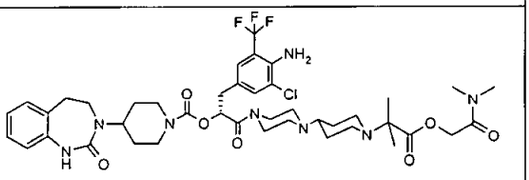
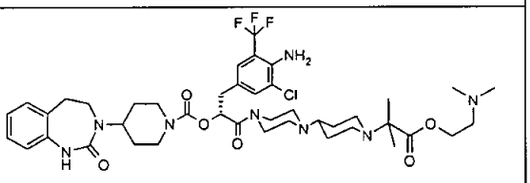
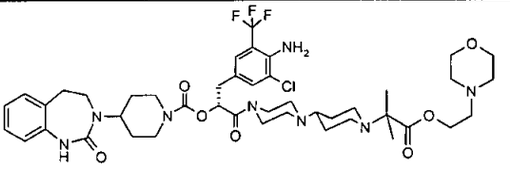
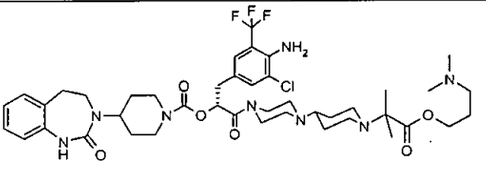
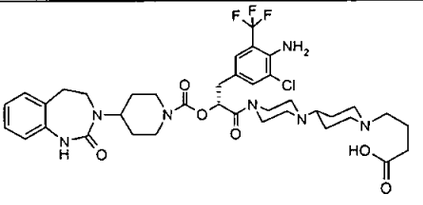
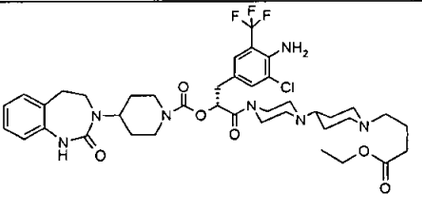
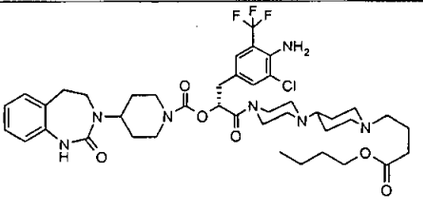
N.º	Estructura
(402)	
(403)	
(404)	
(405)	
(406)	
(407)	
(408)	
(409)	

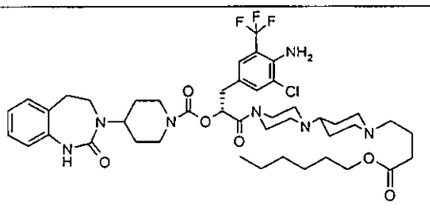
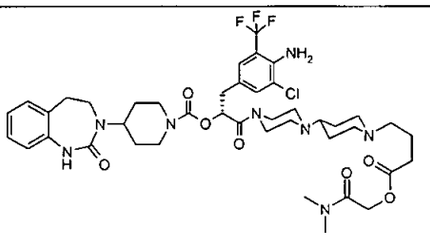
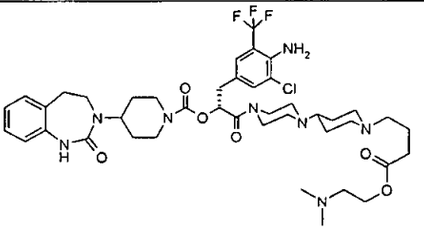
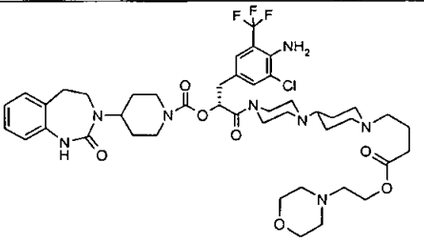
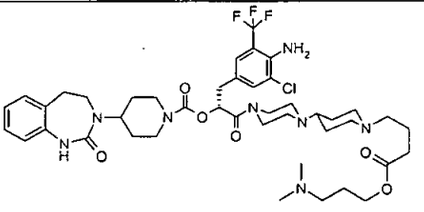
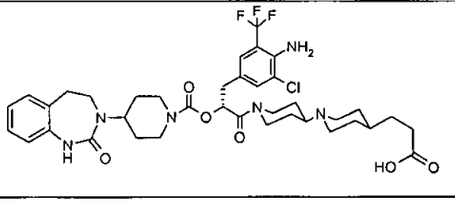
N.º	Estructura
(410)	
(411)	
(412)	
(413)	
(414)	
(415)	
(416)	
(417)	

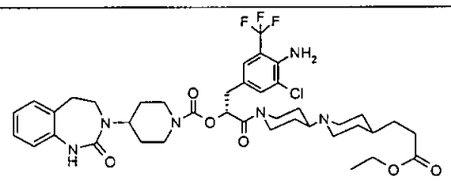
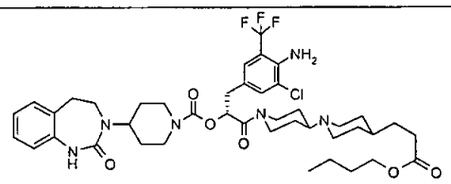
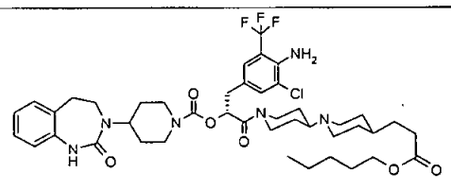
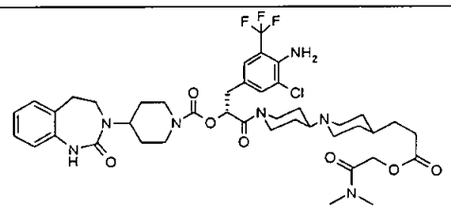
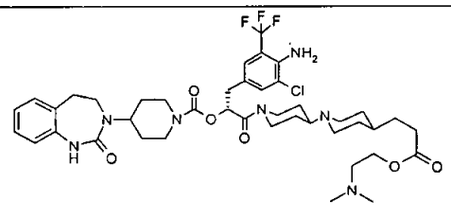
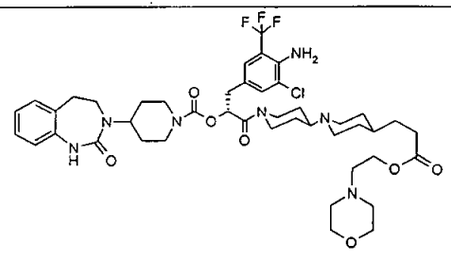
N.º	Estructura
(418)	
(419)	
(420)	
(421)	
(422)	
(423)	
(424)	
(425)	

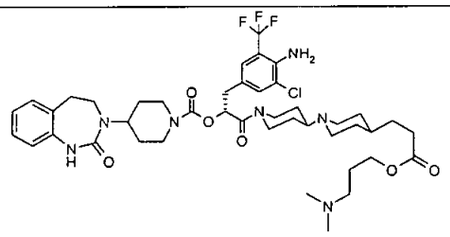
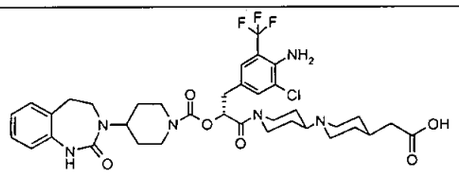
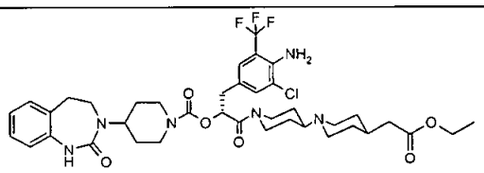
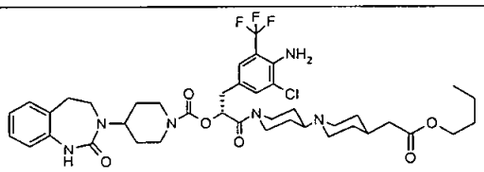
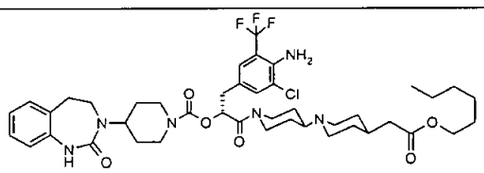
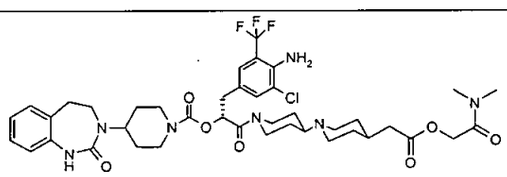
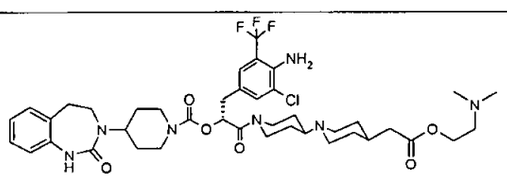
N.º	Estructura
(426)	
(427)	
(428)	
(429)	
(430)	
(431)	
(432)	
(433)	

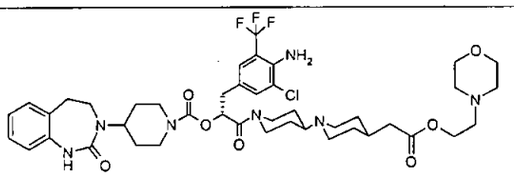
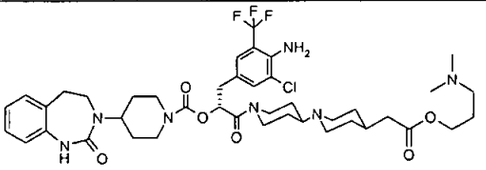
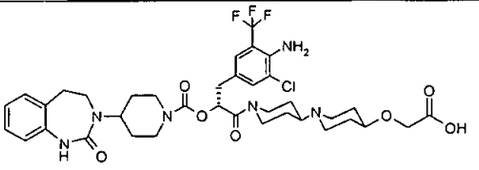
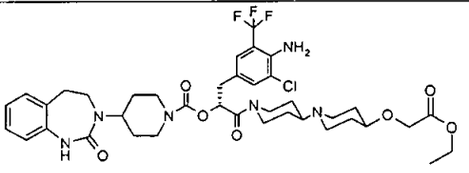
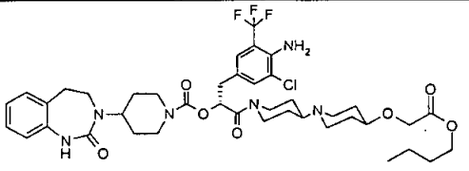
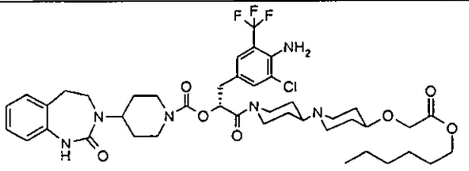
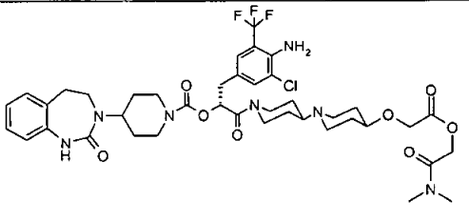
N.º	Estructura
(434)	
(435)	
(436)	
(437)	
(438)	
(439)	
(440)	
(441)	

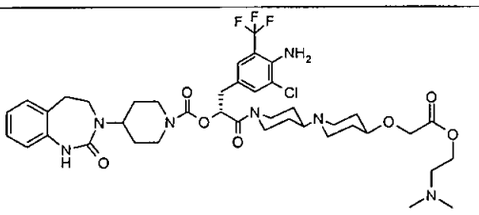
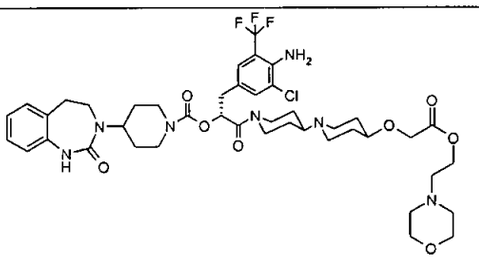
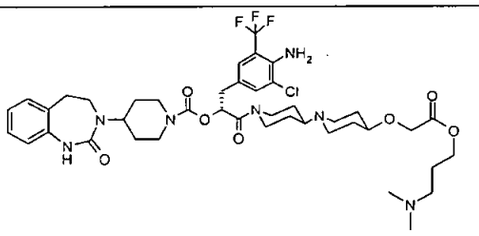
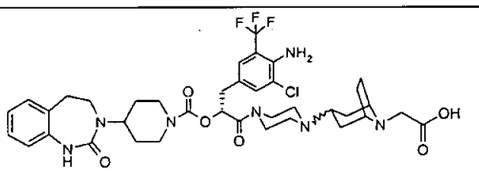
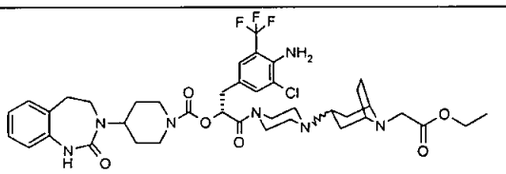
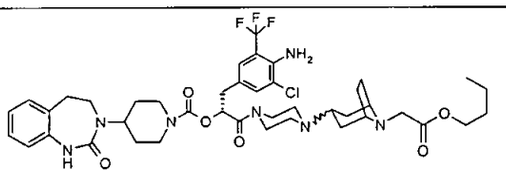
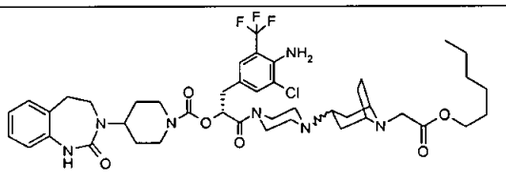
N.º	Estructura
(442)	
(443)	
(444)	
(445)	
(446)	
(447)	
(448)	

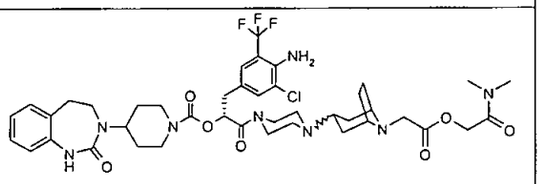
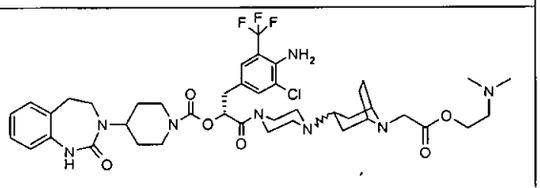
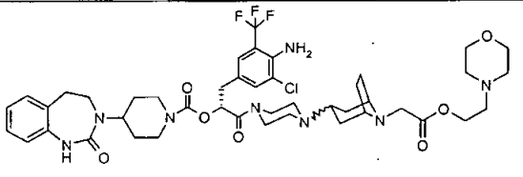
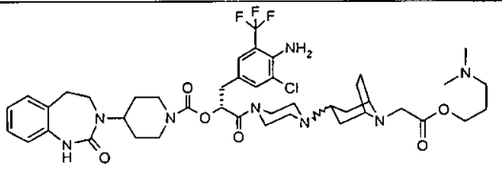
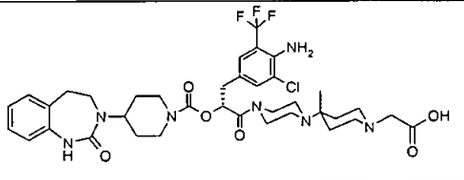
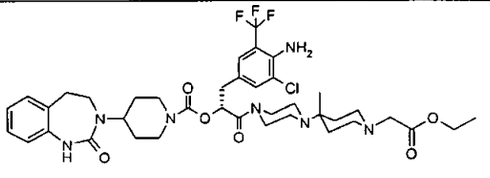
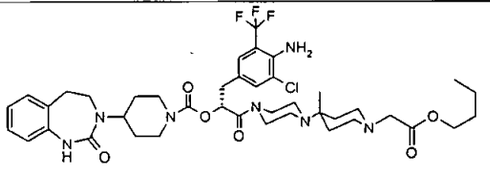
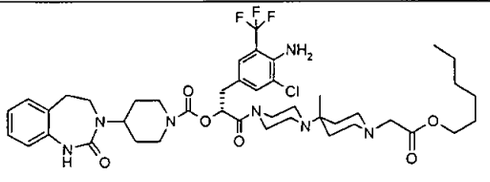
N.º	Estructura
(449)	
(450)	
(451)	
(452)	
(453)	
(454)	

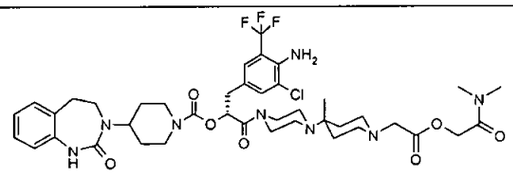
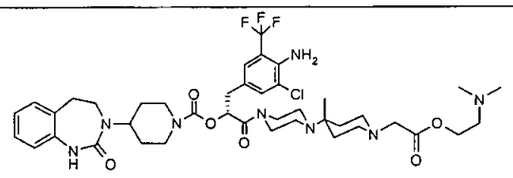
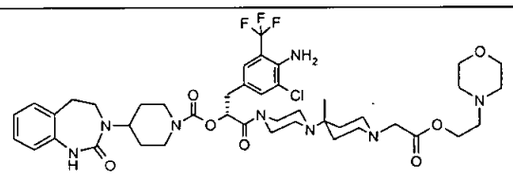
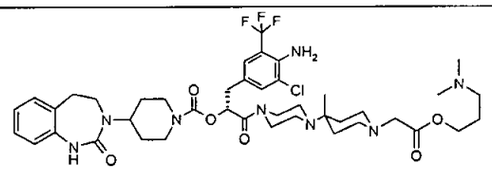
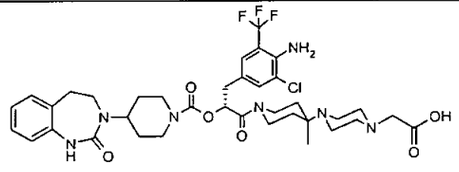
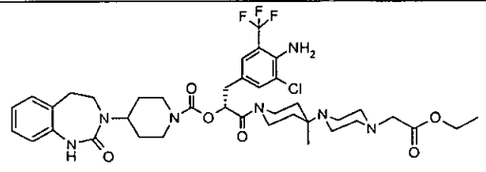
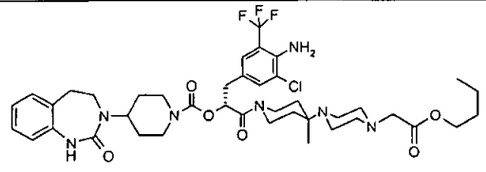
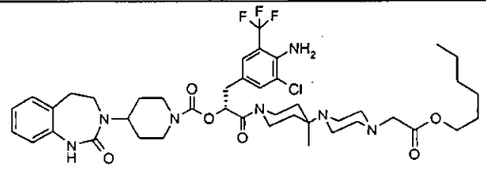
N.º	Estructura
(455)	
(456)	
(457)	
(458)	
(459)	
(460)	

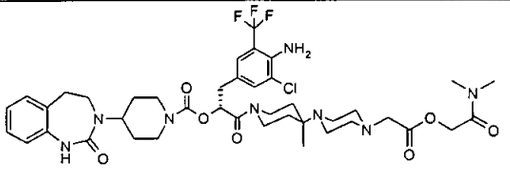
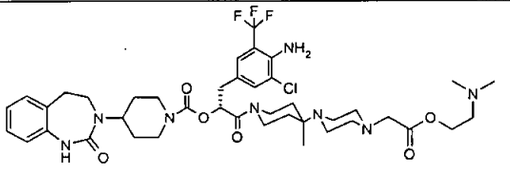
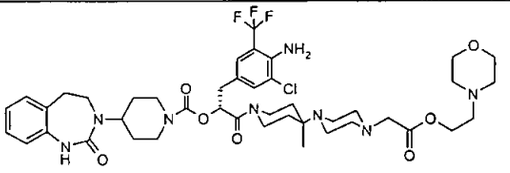
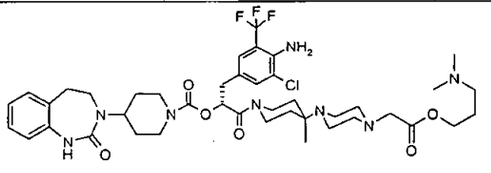
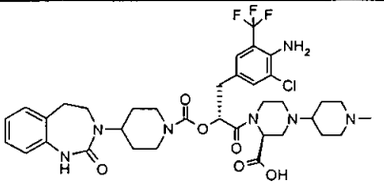
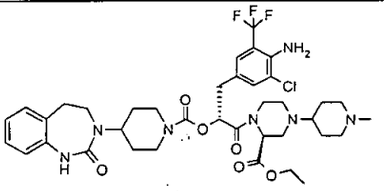
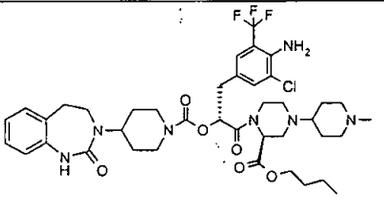
N.º	Estructura
(461)	
(462)	
(463)	
(464)	
(465)	
(466)	
(467)	

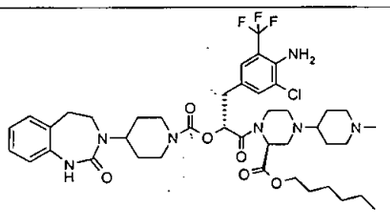
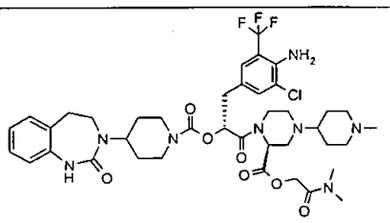
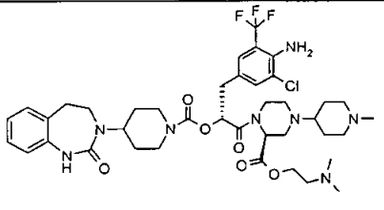
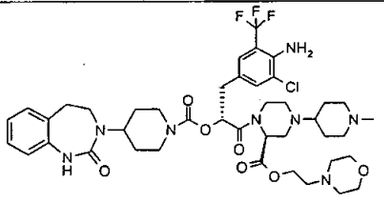
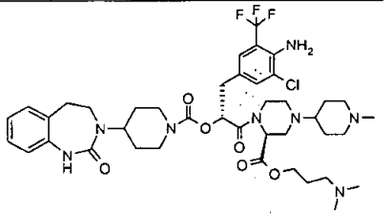
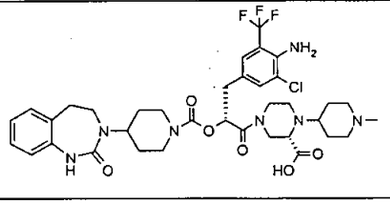
N.º	Estructura
(468)	
(469)	
(470)	
(471)	
(472)	
(473)	
(474)	

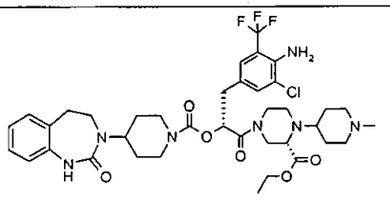
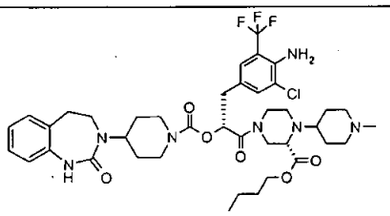
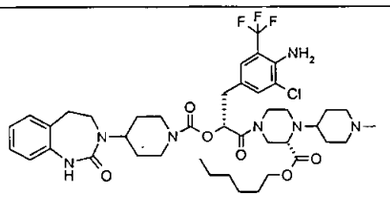
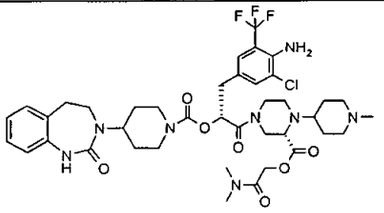
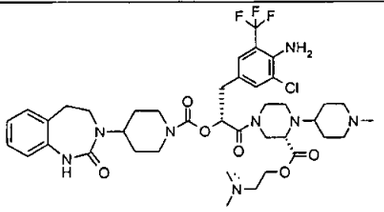
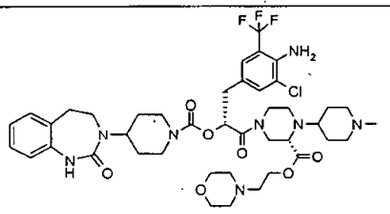
N.º	Estructura
(475)	
(476)	
(477)	
(478)	
(479)	
(480)	
(481)	

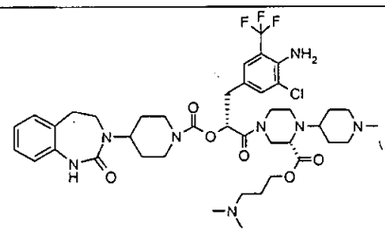
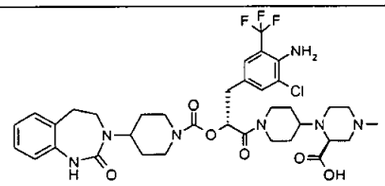
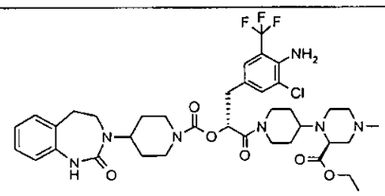
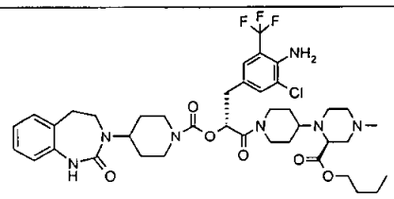
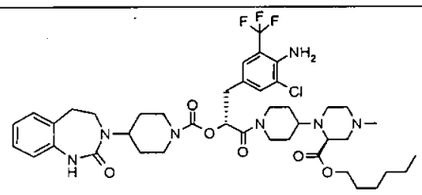
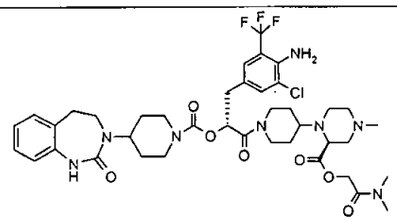
N.º	Estructura
(482)	
(483)	
(484)	
(485)	
(486)	
(487)	
(488)	
(489)	

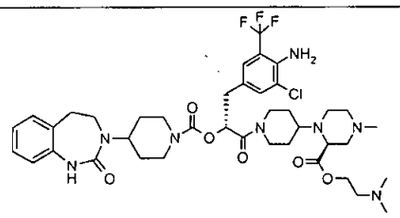
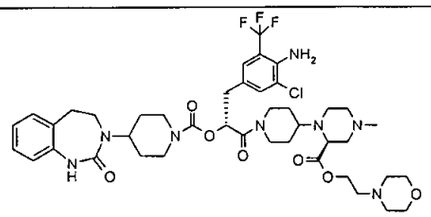
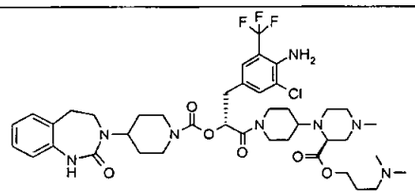
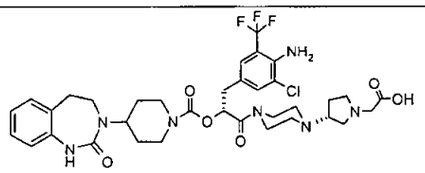
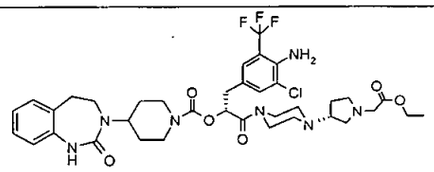
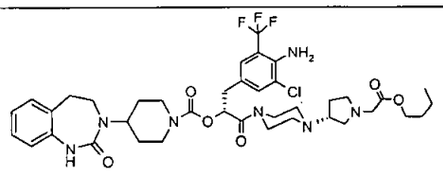
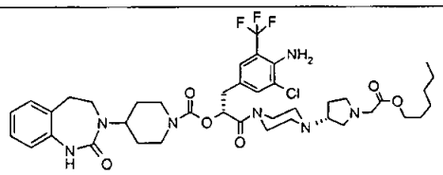
N.º	Estructura
(490)	
(491)	
(492)	
(493)	
(494)	
(495)	
(496)	
(497)	

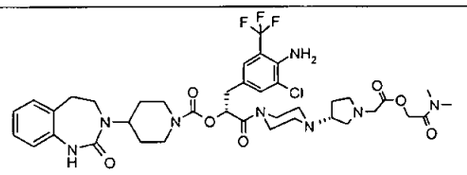
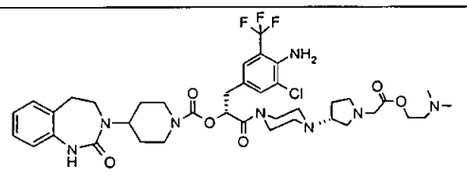
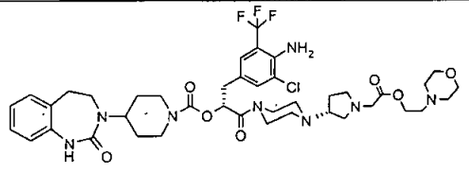
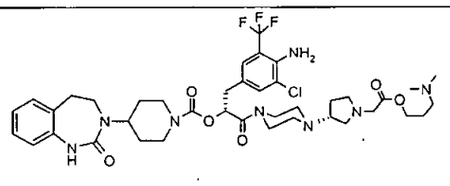
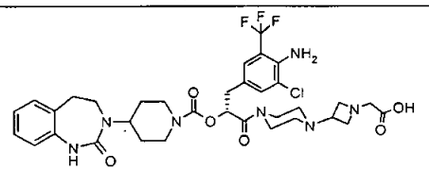
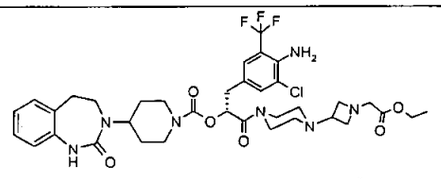
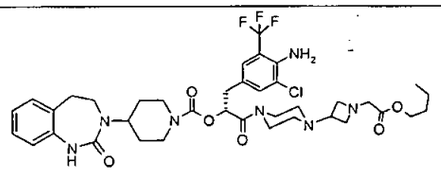
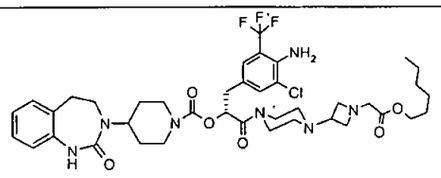
N.º	Estructura
(498)	
(499)	
(500)	
(501)	
(502)	
(503)	
(504)	

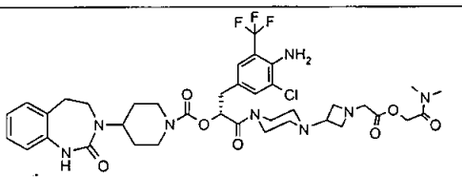
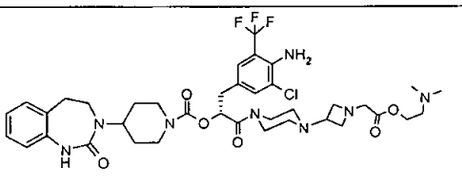
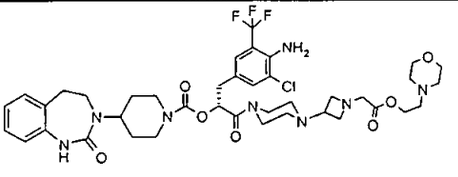
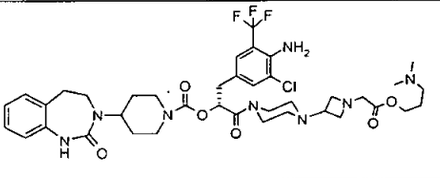
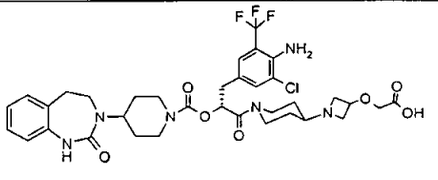
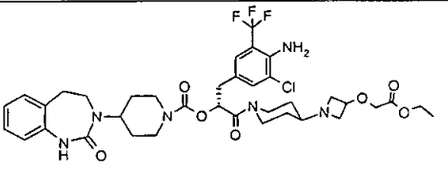
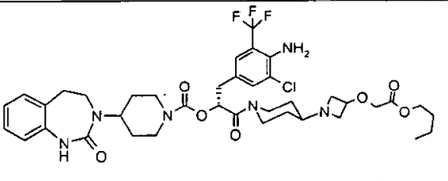
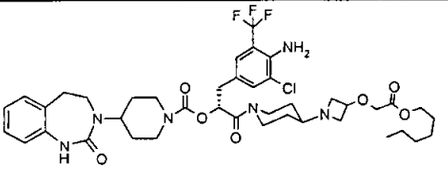
N.º	Estructura
(505)	
(506)	
(507)	
(508)	
(509)	
(510)	

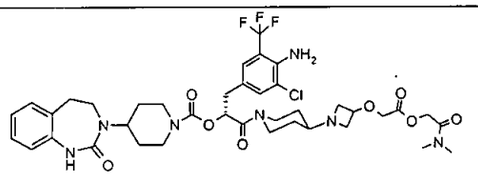
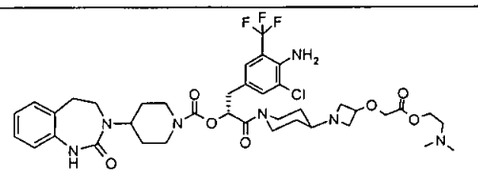
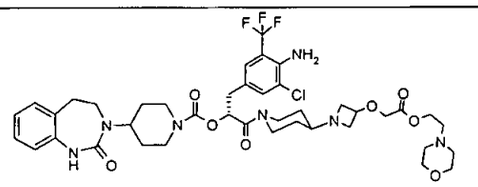
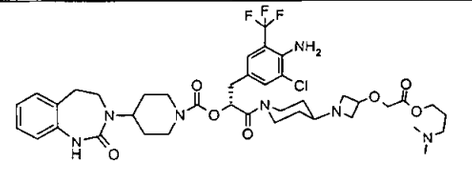
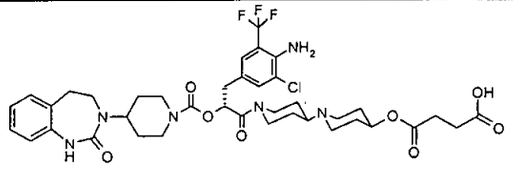
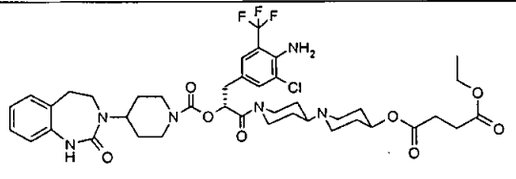
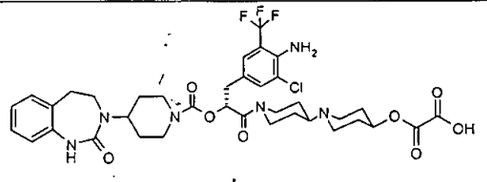
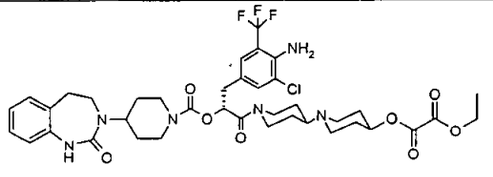
N.º	Estructura
(511)	
(512)	
(513)	
(514)	
(515)	
(516)	

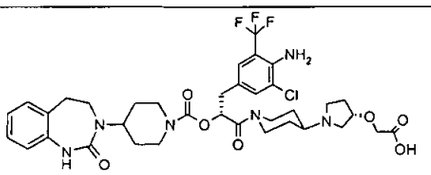
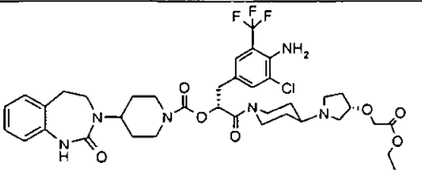
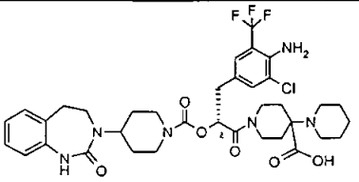
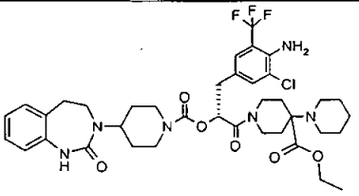
N.º	Estructura
(517)	
(518)	
(519)	
(520)	
(521)	
(522)	

N.º	Estructura
(523)	
(524)	
(525)	
(526)	
(527)	
(528)	
(529)	

N.º	Estructura
(530)	
(531)	
(532)	
(533)	
(534)	
(535)	
(536)	
(537)	

N.º	Estructura
(538)	
(539)	
(540)	
(541)	
(542)	
(543)	
(544)	
(545)	

N.º	Estructura
(546)	
(547)	
(548)	
(549)	
(550)	
(551)	
(552)	
(553)	

N.º	Estructura
(554)	
(555)	
(556)	
(557)	

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.

9. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

10. Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 9, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

11. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento agudo y preventivo de cefaleas, en especial migrañas, dolores de cabeza en racimo y dolores de cabeza por tensión.

12. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para combatir diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM).

13. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, de tolerancia a la morfina, de diarreas condicionadas por la toxina de Chlostridium, de enfermedades de la piel, en especial de lesiones térmicas y condicionadas por la irradiación, incluidas quemaduras por el sol, líquenes, prurigo, toxidermias pruriginosas, así como prurito grave, de enfermedades inflamatorias, p. ej. enfermedades inflamatorias de las articulaciones, tales como osteoartritis, artritis reumatoide o artritis neurógena, reumatismo generalizado de las partes blandas (fibromialgia), de inflamaciones neurógenas de la mucosa oral, de enfermedades inflamatorias de los pulmones, de rinitis alérgica, de asma y EPOC, de enfermedades que van acompañadas de un ensanchamiento excesivo de los vasos y de una irrigación sanguínea de los tejidos reducida condicionada por lo anterior, tales como, en particular, choque o sepsis, de enfermedades dolorosas crónicas, tales como, p. ej., neuropatías diabéticas, neuropatías inducidas por quimioterapias, neuropatías inducidas por VIH, neuropatías posherpéticas, neuropatías inducidas por un trauma de los tejidos, neuralgias trigeminales, de disfunciones temporomandibulares, de SDRC, dolores de espalda, de enfermedades viscerales, tales como, p. ej., SII (síndrome del intestino irritable) o síndrome del intestino inflamatorio, para aliviar estados de dolor en general o para influir de forma preventiva o terapéutica aguda sobre la sintomatología de sofocaciones, provocadas por un ensanchamiento de los vasos y un caudal de sangre elevado, de mujeres menopáusicas, deficientes en estrógenos, así como pacientes de carcinoma de próstata tratados con hormonas y de castrados.

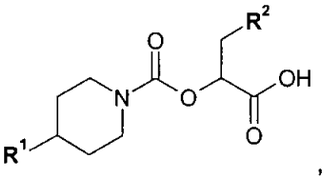
14. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS).

15. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento preventivo y de terapia aguda de sofocaciones de mujeres con déficits de estrógenos.

16. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

17. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general **I** según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque

(a) se acopla un ácido carboxílico de la fórmula general **V**

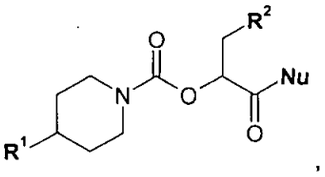


en la que R^1 y R^2 se definen como en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula general **VI**

H-R^3-R^4,

en la que R^3 y R^4 se definen como en la reivindicación 1, en donde la unión se realiza a través del átomo de nitrógeno de R^3 y en donde antes de realizar la reacción, se protegen las funciones carboxílicas, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi existentes eventualmente en los radicales de la amina de la fórmula general **VI**, y se vuelven a separar radicales protegidos eventualmente utilizados después de realizada la reacción, o

(b) se acopla un compuesto de la fórmula general **VII**

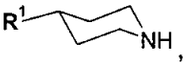


en la que R^1 y R^2 se definen como en la reivindicación 1 y **Nu** representa un grupo de salida, con una amina de la fórmula general **VI**

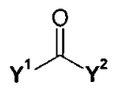
H-R^3-R^4,

en la que todos los radicales se definen como en la reivindicación 1, en donde la unión se realiza a través del átomo de nitrógeno de la amina R^3 y en donde antes de realizar la reacción, se protegen las funciones carboxílicas, funciones amino primarias o secundarias o funciones hidroxi existentes eventualmente en los radicales de la amina de la fórmula general VI, y se vuelven a separar radicales protegidos eventualmente utilizados después de realizada la reacción, en donde

los ácidos hidroxicarboxílicos necesarios como compuestos de partida de la fórmula general **V** se obtienen por reacción de piperidinas de la fórmula general **VIII**

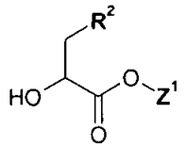


en la que R^1 se define como en la reivindicación 1, con derivados de ácido carbónico de la fórmula general **IX**



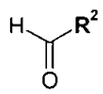
en la que Y^1 e Y^2 son grupos nucleófugos, que pueden ser iguales o diferentes,

y con compuestos de la fórmula general **X**



en la que R^2 se define como en la reivindicación 1 y Z^1 es un grupo protector para un grupo carboxi y antes de realizar la reacción se protege una función hidroxi eventualmente existente en el radical R^2 de un compuesto de la fórmula **VI** con un radical protegido y se vuelven a separar los radicales protegidos eventualmente utilizados después de realizada la reacción, y

se produce el acceso a compuestos de la fórmula general **X** en la reacción de aldehídos de la fórmula general **XI**



en la que R^2 se define como en la reivindicación 1, con *N*-acetilglicina en acetanhídrido como disolvente en presencia de acetato alcalino y/o

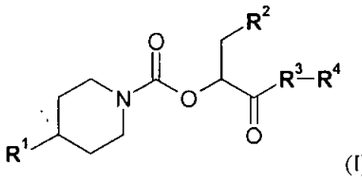
se separa, si se desea, un compuesto de la fórmula general **I** obtenido de esta manera en sus estereoisómeros y/o

se convierte un compuesto de la fórmula general **I** obtenido de esta manera en sus sales, en especial para el uso farmacéutico en sus sales de tolerancia fisiológica.

RESUMEN

ANTAGONISTAS DE CGRP SELECCIONADOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN, ASÍ COMO SU USO COMO MEDICAMENTOS

Objeto de la presente invención son los antagonistas de CGRP de la fórmula general I



(I)

en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen 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 especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, así como aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que uno o varios átomos de hidrógeno se intercambiaron por deuterio, medicamentos que contienen estos compuestos, su uso y procedimientos para su preparación.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P01-1923	**WEITERES VORGEHEN** siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/065314	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 15/08/2006	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 17/08/2005
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
   a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf
      [X] der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
      [ ] einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

   b. [ ] Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der **Zeichnungen**
   a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
      [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
      [ ] wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
   b. [ ] wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065314

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D401/14 A61K31/4545 A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6. Mai 2004 (2004-05-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-17
Y	WO 2004/037811 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6. Mai 2004 (2004-05-06) das ganze Dokument	1-17
Y	WO 2004/063171 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BAUER ECKHART [DE]; GERLACH KAI [DE]; H) 29. Juli 2004 (2004-07-29) das ganze Dokument	1-17

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15. Dezember 2006	27/12/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Zellner, Armin

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065314

459

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 2005/100343 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 27. Oktober 2005 (2005-10-27) das ganze Dokument	1-17
P,Y	WO 2006/072413 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOL) 13. Juli 2006 (2006-07-13) das ganze Dokument	1-17
P,Y	WO 2006/072415 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOL) 13. Juli 2006 (2006-07-13) das ganze Dokument	1-17
P,Y	WO 2006/069754 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOL) 6. Juli 2006 (2006-07-06) das ganze Dokument	1-17
P,Y	WO 2005/100352 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOL) 27. Oktober 2005 (2005-10-27) das ganze Dokument	1-17
P,Y	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 6. Oktober 2005 (2005-10-06) das ganze Dokument	1-17

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/065314

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004037810 A	06-05-2004	AU 2003276156 A1	13-05-2004
		BR 0315665 A	30-08-2005
		CA 2503455 A1	06-05-2004
		CN 1708493 A	14-12-2005
		DE 10250080 A1	13-05-2004
		EP 1558600 A1	03-08-2005
		HR 20050364 A2	31-05-2006
		JP 2006516244 T	29-06-2006
		KR 20050074970 A	19-07-2005
		MX PA05004375 A	05-07-2005
WO 2004037811 A1	06-05-2004	AU 2003276157 A1	13-05-2004
		BR 0315642 A	30-08-2005
		CA 2503462 A1	06-05-2004
		CN 1708492 A	14-12-2005
		DE 10250082 A1	13-05-2004
		EP 1558601 A1	03-08-2005
		HR 20050365 A2	31-05-2006
		JP 2006505573 T	16-02-2006
		KR 20050083821 A	26-08-2005
		MX PA05004188 A	05-10-2005
		ZA 200502247 A	19-09-2005
WO 2004063171 A	29-07-2004	AU 2004203916 A1	29-07-2004
		BR 0406762 A	20-12-2005
		CA 2513132 A1	29-07-2004
		CN 1738805 A	22-02-2006
		DE 10300973 A1	22-07-2004
		EP 1587795 A1	26-10-2005
		HR 20050641 A2	31-07-2006
		JP 2006515875 T	08-06-2006
		KR 20050102621 A	26-10-2005
		MX PA05006214 A	19-08-2005
WO 2005100343 A	27-10-2005	AR 049883 A1	13-09-2006
		DE 102004018795 A1	27-10-2005
WO 2006072413 A	13-07-2006	DE 102004063753 A1	13-07-2006
		US 2006142273 A1	29-06-2006
WO 2006072415 A	13-07-2006	DE 102004063752 A1	13-07-2006
		US 2006142274 A1	29-06-2006
WO 2006069754 A	06-07-2006	DE 102004063755 A1	20-07-2006
		US 2006154921 A1	13-07-2006
WO 2005100352 A1	27-10-2005	DE 102004018796 A1	03-11-2005
		US 2005250763 A1	10-11-2005
WO 2005092880 A	06-10-2005	AR 049625 A1	23-08-2006
		AU 2005225539 A1	06-10-2005
		CA 2558889 A1	06-10-2005
		DE 102004015723 A1	20-10-2005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución

Ref expediente no 2000-20860

RESUELVE

ARTÍCULO 1o. Revocar las decisiones contenidas en las resoluciones 29270 de 2000 y 05355 de 2001, emanada de la jefe de la División de Signos Distintivos, por las razones expuestas en los considerandos.

ARTÍCULO 2o. Notifíquese personalmente a la doctora Laura Michelsen Niño, apoderada del solicitante, o a quien haga sus veces el contenido de la presente decisión, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno en la via gubernativa.

24 MAYO 2001

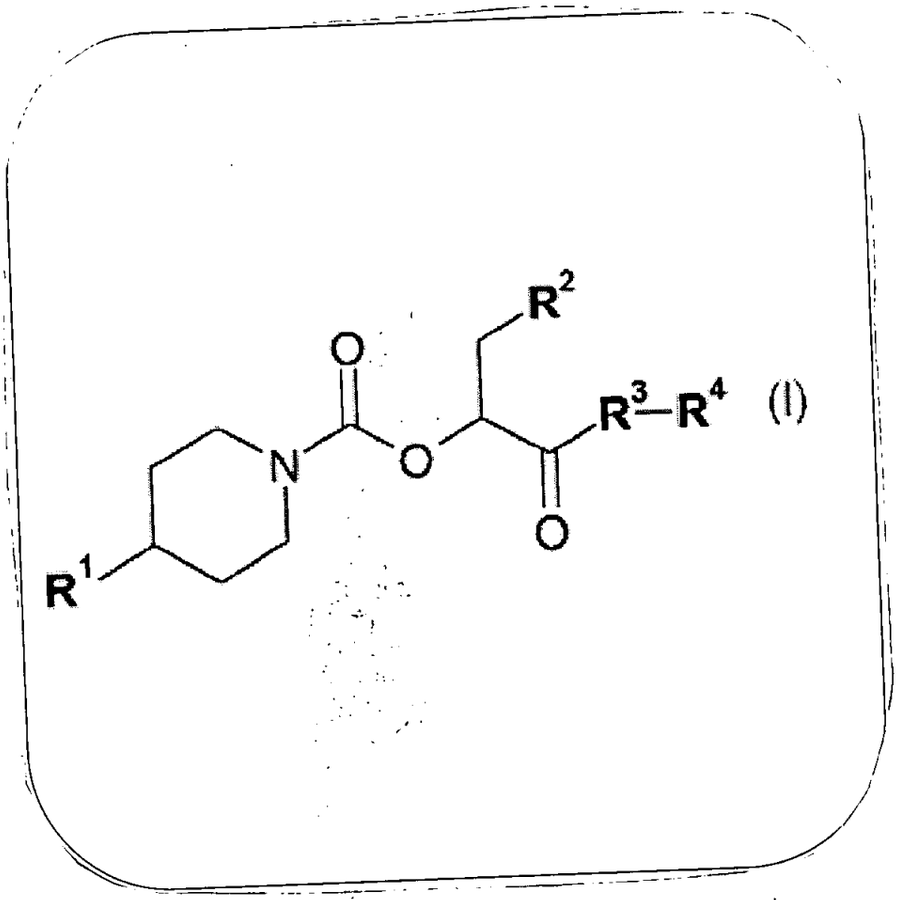
Notifíquese y Cúmplase
Dado en Bogotá, D.C. , a los

La Jefe de la División de Signos Distintivos,

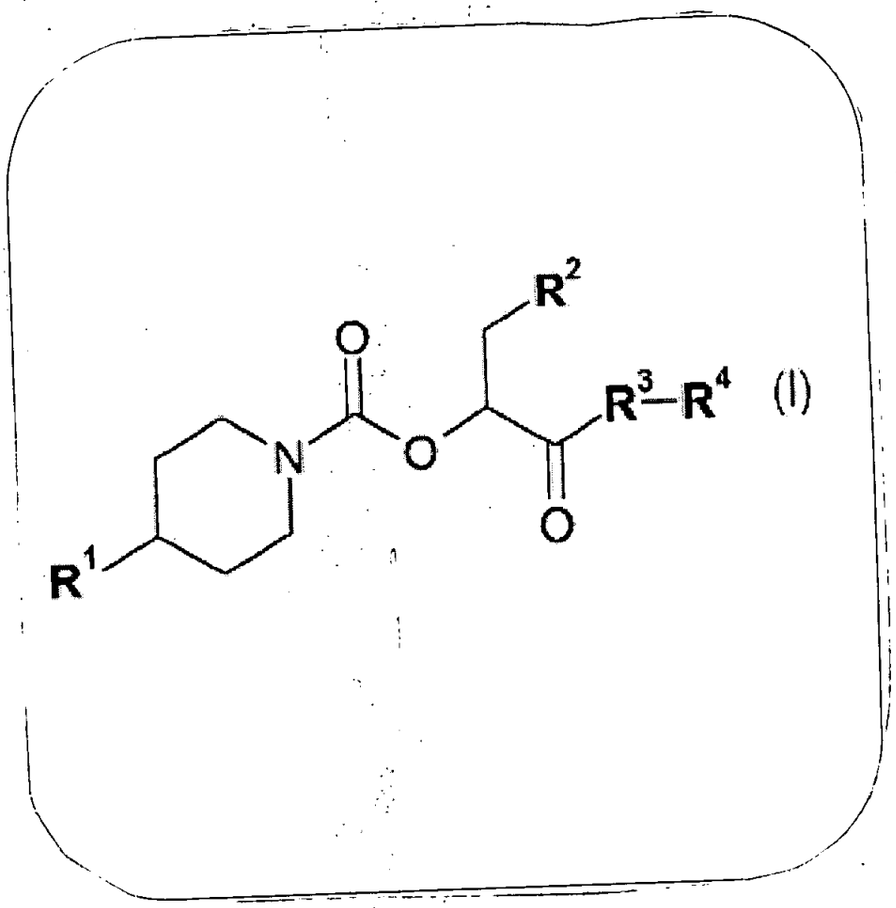
MARÍA DEL SOCORRO PIMIENTA CORBACHO

M.F.P.G./

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax 382 2695
E mail info@sic gov co
www sic gov co
Bogota D C Colombia



(I)



(I)

<743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-011128- -00000-0000
Fecha: 2008-02-05 17:06:04 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 743

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 1,707
FECHA : ENERO 8 DE 2008

***** 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 DE BOGOTA	062754387	2808481	08/01/2008	56,858,000.00

***** 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	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

[redacted]

Dlo 09255-841-094-7

744

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-011128- -00000-0000

Fecha: 2008-02-05 17:06:04 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTES Y II Eve: 378 PATENTES NACIONALES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 743

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 05 FEB. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

745

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.	08 11128
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/065314
	Fecha inicio fase nacional	17/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3901

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 completo el documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante.

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 13 MAR. 2008
adpa11