

Substituierte Phenylalanin-Derivate

Die Erfindung betrifft substituierte Phenylalanin-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder perioperativem starkem Blutverlust.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So kann ein Blutverlust vermieden beziehungsweise minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im Wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und dem extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommen den Faktoren Xa und IIa (Thrombin) Schlüsselrollen zu: Faktor Xa bündelt die Signale der beiden Gerinnungswege, da er sowohl über Faktor VIIa/Tissue Factor (extrinsischer Weg) wie auch den Tenase Komplex (intrinsischer Weg) durch Umsetzung von Faktor X entsteht. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin, das über eine Reihe von Umsetzungen die Impulse aus der Kaskade auf den Gerinnungsstatus des Blutes überträgt.

In der jüngeren Vergangenheit ist die traditionelle Theorie der zwei getrennten Bereiche der Koagulationkaskade (extrinsischer beziehungsweise intrinsischer Pfad) aufgrund neuer Erkenntnisse modifiziert worden: In diesen Modellen wird die Koagulation durch Bindung von aktiviertem Faktor VIIa an Tissue Faktor (TF) initiiert. Der entstandene Komplex aktiviert Faktor X, was wiederum zur Thrombin-Generierung mit anschließender Herstellung von Fibrin und Thrombozyten-Aktivierung (via PAR-1) als verletzungsverschließende Endprodukte der Hämostase führt. Im Vergleich zur anschließenden Amplifikations-/Propagationphase ist die Geschwindigkeit der Thrombin-Herstellung klein und durch das Auftreten von TFPI als Hemmer des TF-FVIIa-FX-Komplexes zeitlich begrenzt.

Ein zentraler Bestandteil des Übergangs von der Initiation zur Amplifikation und Propagation der Koagulation ist Faktor XIa. Thrombin aktiviert in positiven Rückkopplungsschleifen neben Faktor V und Faktor VIII auch Faktor XI zu Faktor XIa, was Faktor IX zu Faktor IXa umsetzt und über den so generierten Faktor IXa/ Faktor VIIIa-Komplex schnell größere Mengen Faktor Xa

- 2 -

produziert. Dies löst die Produktion großer Mengen Thrombin aus, die zu starkem Thrombuswachstum führt und den Thrombus stabilisiert.

Die Bildung eines Thrombus beziehungsweise eines Blutgerinnsels wird durch die Fibrinolyse gegenreguliert. Nach Aktivierung von Plasminogen durch Tissue-Plasminogenaktivator (tPA) entsteht die aktive Serinprotease, Plasmin, die polymerisiertes Fibrin spaltet und somit den Thrombus abbaut. Dieser Prozess wird als Fibrinolyse bezeichnet - mit Plasmin als Schlüsselenzym.

Eine unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thrombosen oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden thrombotischen oder thromboembolischen Erkrankungen führen. Darüber hinaus kann eine systemische Hyperkoagulabilität zu einer Verbrauchskoagulopathie im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

Im Verlauf vieler Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen kommt es infolge systemischer Faktoren, wie z.B. Hyperlipidämie, Diabetes oder Rauchen, infolge von Blutflußveränderungen mit Stase, wie z.B. beim Vorhofflimmern, oder infolge pathologischer Gefäßwandveränderungen, z.B. endothelialer Dysfunktionen oder Atherosklerose, zu einer erhöhten Neigung von Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung. Diese unerwünschte und überschießende Hämostase kann durch Bildung fibrin- und plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Thromboembolische Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. Auflage, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode beziehungsweise Prophylaxe von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

In der Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im Folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht

vermieden werden, die bei der Therapie mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen
5 [Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“]. Niedermolekulare Heparine besitzen zwar eine geringere Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer Heparin-induzierten Thrombocytopenie, sind aber auch nur subkutan applizierbar. Dies gilt auch für Fondaparinux, einem synthetisch hergestellten,
10 selektiven Faktor Xa Inhibitor mit einer langen Halbwertszeit.

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirk-
15 mechanismus bedingt, setzt die Wirkung nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson *et al.*, „Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range“
20 *Chest* **2001**, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen *et al.*, „Managing oral anticoagulant therapy“ *Chest* **2001**, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther *et al.*, „Interactions of warfarin with drugs and food“ *Ann. Intern. Med.* **1994**, 121, 676-683]. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben.

25 Neuere Ansätze für orale Antikoagulantien befinden sich in verschiedenen Phasen der klinischen Erprobung beziehungsweise im klinischen Einsatz, haben jedoch auch Nachteile gezeigt, wie z.B. hochvariable Bioverfügbarkeit, Leberschädigung und Blutungskomplikationen.

Bei antithrombotischen Arzneimitteln ist die therapeutische Breite von zentraler Bedeutung: Der Abstand zwischen der therapeutisch wirksamen Dosis zur Gerinnungshemmung und der Dosis, bei
30 der Blutungen auftreten können, sollte möglichst groß sein, so dass eine maximale therapeutische Wirksamkeit bei minimalem Risikoprofil erreicht wird.

In verschiedenen in-vivo Modellen mit beispielsweise Antikörpern als Faktor XIa Inhibitoren, aber auch in Faktor XIa-Knock-out-Modellen, wurde der anti-thrombotische Effekt bei geringer/keiner Verlängerung der Blutungszeit oder Vergrößerung des Blutvolumens belegt. In klinischen Studien

- 4 -

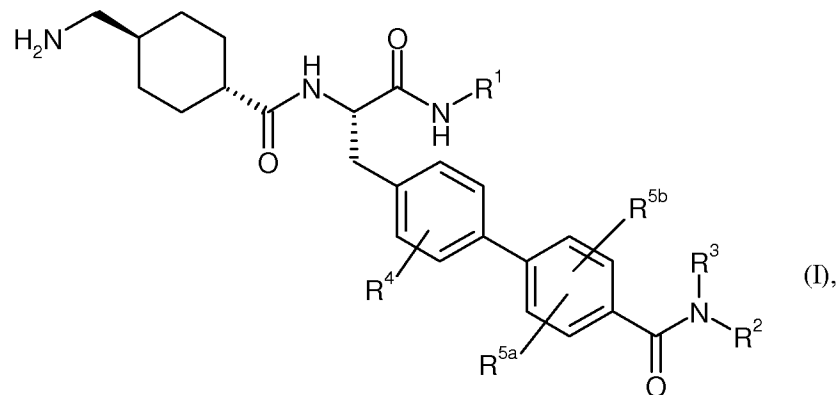
waren erhöhte Faktor XIa-Spiegel mit einer gesteigerten Ereignisrate assoziiert. Dagegen führte Faktor XI-Defizienz (Hämophilie C) im Gegensatz zu Faktor VIIIa- oder Faktor IXa- (Hämophilie A beziehungsweise B) nicht zu spontanen Blutungen und fiel nur im Rahmen von Operationen und Traumen auf. Stattdessen zeigte sich eine Protektion gegenüber bestimmten thromboembolischen Ereignissen.

Bei hyperfibrinolytischen Zuständen kommt es zu keinem ausreichenden Wundverschluß was starke, zum Teil lebensbedrohliche Blutungen zur Folge hat. Diese Blutungen können gestoppt werden durch die Hemmung der Fibrinolyse mit Antifibrinolytika, durch die die Plasminaktivität reduziert wird. Entsprechende Wirkungen konnten mit dem Plasminogeninhibitor Tranexamsäure in verschiedenen klinischen Studien gezeigt werden.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung neuer Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder perioperativem starkem Blutverlust bei Menschen und Tieren, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

WO89/11852 beschreibt unter anderem substituierte Phenylalanin-Derivate zur Behandlung von Pankreatitis und WO 2007/070816 beschreibt substituierte Thiophen-Derivate als Faktor XIa Inhibitoren.

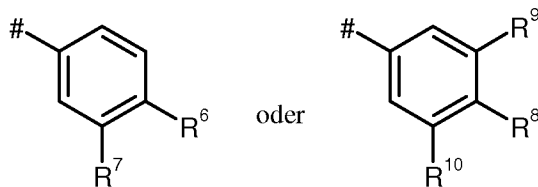
Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

20 R^1 für eine Gruppe der Formel

- 5 -



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁶ für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

5 wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Cyano, Hydroxy und C₁-C₃-Alkyl,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy,

10 oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

15 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Methoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R⁸ und R⁹ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

20 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Cyano, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₃-Alkyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

25 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy,

- 6 -

oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

5 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Methoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R¹⁰ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Hydroxycarbonyl steht,

10 R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,

15 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(OCH₂CH₂)_m-OH, Trimethylaminium, Pyrrolidinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl,

worin n eine Zahl von 1 bis 6 ist,

worin m eine Zahl von 1 bis 6 ist,

20 worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

und

25 worin Heterocyclylcarbonyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

und

- 7 -

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₃-Alkylamino,

5 worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten Fluor oder einem Substituenten Phenyl,

und

10 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

 worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Fluor,

15 und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

oder

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden,

20 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

25 R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl, Methoxy, Ethoxy oder Trifluormethyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler beziehungsweise chiraler Phase.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen

Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

- 5 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

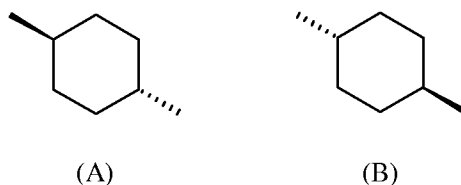
15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, 20 Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin, *N*-Methylpiperidin und Cholin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die 25 Koordination mit Wasser erfolgt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfaßt Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

30 Folgende zwei Darstellungsweisen (A) und (B) eines 1,4-disubstituierten Cyclohexylderivats sind äquivalent zueinander und gleichbedeutend und in beiden Fällen deskriptiv für ein *trans*-1,4-disubstituiertes Cyclohexylderivat.

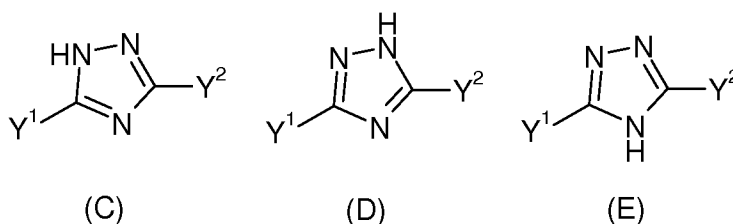
- 10 -



Dies gilt insbesondere für das Strukturelement des Tranexamsäureamids, beispielsweise N-[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl und *trans*-4-(Aminomethyl)-cyclohexyl]carbonyl}. Weiterhin gilt dies auch für das Strukturelement des *trans*-4-Hydroxycyclohexylamins, beispielsweise in (*trans*-4-Hydroxycyclohexyl)carbamoyl. In der

5 vorliegenden Erfindung wird für das Tranexamsäureamid die Darstellung (A) bevorzugt verwendet.

Folgende drei Tautomer-Darstellungsweisen (C), (D) und (E) eines Triazolderivates sind äquivalent zueinander und gleichbedeutend und in allen Fällen deskriptiv für ein 1,4-disubstituiertes Triazolderivat.

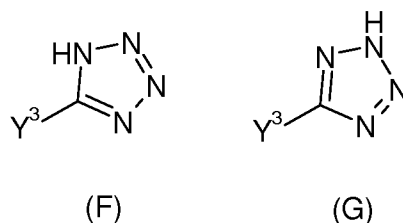


10

Dies gilt insbesondere für folgende Strukturelemente: 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-5-yl, 4*H*-1,2,4-triazol-3-yl und 4*H*-1,2,4-triazol-5-yl. Y¹ und Y² sind dabei unterschiedliche Substituenten.

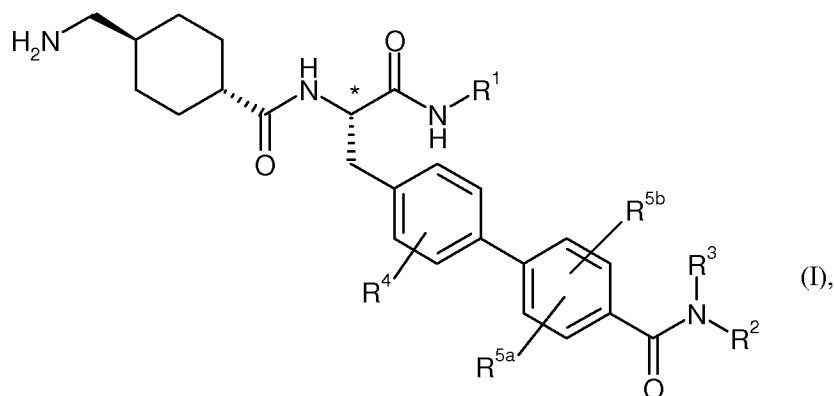
Folgende zwei Tautomer-Darstellungsweisen (F) und (G) eines Tetrazolderivates sind äquivalent

15 zueinander und gleichbedeutend und in allen Fällen deskriptiv für ein Tetrazolderivat.



Dies gilt insbesondere für folgende Strukturelemente: 1*H*-tetrazol-5-yl und 2*H*-tetrazol-5-yl. Y³ ist dabei der restliche Teil der Verbindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel



sowie alle L-Phenylalanin-Intermediate sind an dem in der obigen Formel mit einem * markierten Stereozentrum als (S)-Konfiguration beschrieben, da L-Phenylalanin-Derivate als zentrale Bausteine in die Synthese eingebracht werden. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann es bei der Kupplung der L-Phenylalanin-Intermediate mit dem Amin $\text{H}_2\text{N-R}^1$ zur teilweisen Epimerisierung an dem mit einem * markierten Stereozentrum kommen. Damit kann ein Gemisch der erfindungsgemäßen Verbindungen aus (S)-Enantiomer und (R)-Enantiomer entstehen. Die Hauptkomponente ist das jeweils abgebildete (S)-Enantiomer. Die Gemische aus (S)-Enantiomer und (R)-Enantiomer können nach dem Fachmann bekannten Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie an chiraler Phase, in ihre Enantiomere getrennt werden.

Die Enantiomere können entweder direkt nach der Kupplung der L-Phenylalanin-Intermediate mit dem Amin $\text{H}_2\text{N-R}^1$ oder auf einer späteren Zwischenstufe der Synthese oder aber die erfindungsgemäßen Verbindungen an sich können getrennt werden. Bevorzugt ist die Trennung der Enantiomere direkt nach der Kupplung der L-Phenylalanin-Intermediate mit dem Amin $\text{H}_2\text{N-R}^1$.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

- 5 Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Methyl-prop-1-yl, n-Butyl, *tert*-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

- 10 Alkoxy steht für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, 2-Methyl-prop-1-oxy, n-Butoxy, *tert*-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- 15 Alkylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem oder zwei unabhängig voneinander gewählten gleichen oder verschiedenen linearen oder verzweigten Alkylresten, die jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, iso-Propylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-iso-Propyl-*N*-n-propylamino und *N,N*-Diisopropylamino. C_1 - C_3 -Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylrest.

- 20 Alkoxycarbonyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest, der über eine Carbonylgruppe gebunden ist, mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, iso-Propoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl und *tert*-Butoxycarbonyl.

- 25 Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe mit einem oder zwei unabhängig voneinander gewählten gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, und die über eine Carbonylgruppe gebunden ist, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-iso-Propyl-*N*-n-propylaminocarbonyl und *N,N*-Diisopropylaminocarbonyl. C_1 - C_3 -Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.
- 30

Cycloalkyl steht für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl in der Definition des Restes

- 5 R^2 steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten monocyclischen oder bicyclischen Rest, der über ein Kohlenstoffatom gebunden ist, mit 4 bis 8 Ringatomen, bevorzugt 5 oder 6 Ringatomen, und bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterogruppen, bevorzugt 1 oder 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen, aus der Reihe S, O, N, SO und SO₂, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Azetidinyl, 10 Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl, 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl und Azepanyl, besonders bevorzugt Pyrrolidinyl, Piperidinyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl, 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl und Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-4-yl.

4- bis 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl in der Definition des Restes R^2 steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten monocyclischen Rest, der über eine Carbonylgruppe gebunden ist, mit

- 15 4 bis 6 Ringatomen, bevorzugt 5 oder 6 Ringatomen, und bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterogruppen, bevorzugt 1 oder 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen, aus der Reihe S, O, N, SO und SO₂, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Piperazinyl, besonders bevorzugt Pyrrolidinyl und Piperidinyl.

- 20 4- bis 8-gliedriger Heterocyclus in der Definition der Reste R^2 und R^3 steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten monocyclischen oder bicyclischen Rest mit 4 bis 8 Ringatomen, bevorzugt 4 oder 7 Ringatomen, besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringatomen, und bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterogruppen, bevorzugt 1 oder 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen, aus der Reihe S, O, N, SO und SO₂, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und 25 vorzugsweise für Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl, 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl, Azepanyl und Hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-1(2H)-yl, besonders bevorzugt Pyrrolidinyl und Piperazinyl.

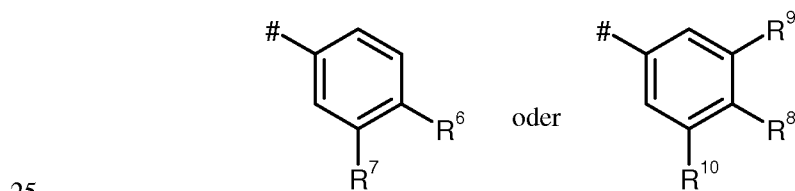
5-gliedriges Heteroaryl in der Definition des Restes R^6 steht für einen aromatischen monocyclischen

- Rest mit 5 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe S, O, N, 30 SO und SO₂, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, besonders bevorzugt Imidazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl.

- 5-gliedriger Heterocyclus in der Definition der Reste R^8 und R^9 steht für einen gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen monocyclischen Rest mit 5 Ringatomen und bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe S, O, N, SO und SO_2 , wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann. Dieser 5-gliedrige Heterocyclus steht zusammen mit dem Phenylring, an den er gebunden ist, beispielhaft und vorzugsweise für 2,3-Dihydro-1-benzothiophen-5-yl, 1,3-Dihydro-2-benzothiophen-5-yl, 2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl, 1,3-Dihydro-2-benzofuran-5-yl, Indolin-5-yl, Isoindolin-5-yl, 2,3-Dihydro-1H-indazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1H-benzimidazol-5-yl, 1,3-Dihydro-2,1-benzoxazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-Dihydro-2,1-benzothiazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl, 1H-Benzimidazol-5-yl, 1H-Indazol-5-yl, 1,2-Benzoxazol-5-yl, Indol-5-yl, Isoindol-5-yl, Benzofuran-5-yl, Benzothiophen-5-yl, 1H-Benzotriazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1-benzothiophen-6-yl, 1,3-Dihydro-2-benzothiophen-6-yl, 2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-yl, 1,3-Dihydro-2-benzofuran-6-yl, Indolin-6-yl, Isoindolin-6-yl, 2,3-Dihydro-1H-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1H-benzimidazol-6-yl, 1,3-Dihydro-2,1-benzoxazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1,3-Dihydro-2,1-benzothiazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl, 1H-Benzimidazol-6-yl, 1H-Indazol-6-yl, 1,2-Benzoxazol-6-yl, Indol-6-yl, Isoindol-6-yl, Benzofuran-6-yl, Benzothiophen-6-yl und 1H-Benzotriazol-6-yl, besonders bevorzugt 2,3-Dihydro-1H-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1H-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1H-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1H-Benzimidazol-6-yl und 1H-Indazol-6-yl.
- 20 In den Formeln der Gruppe, die für R^1 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R^1 gebunden ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

- 15 -

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor und C₁-C₃-Alkyl,

5 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxycarbonyl und Methoxy,

oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

10 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Methoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff oder Fluor steht,

15 R⁸ und R⁹ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₃-Alkyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

20 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxycarbonyl und Methoxy,

oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

25 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Methoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

- 16 -

R¹⁰ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Hydroxycarbonyl steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,

5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Hydroxy, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, Trimethylaminium und Pyrrolidinyll,

worin n eine Zahl von 1 bis 6 ist,

und

10 wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₃-Alkylamino,

worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten Fluor,

und

15 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

20 worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Fluor,

und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

25 oder

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden,

- 17 -

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₃-Alkylamino,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

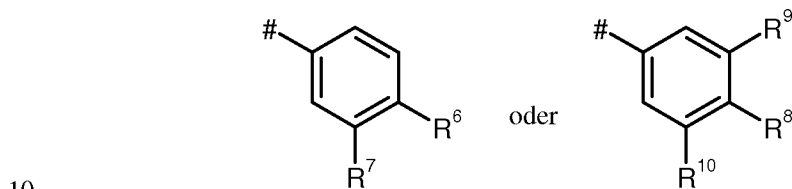
5 R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl, Methoxy, Ethoxy oder Trifluormethyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁶ für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

15 wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₃-Alkyl,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,

oder

20 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ und R⁹ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

- 18 -

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Hydroxy, Methyl, Ethyl und n-Propyl,

5 worin Methyl, Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,

oder

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

10 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R^{10} für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

15 R^2 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, C_1 - C_3 -Alkylamino und Trifluormethyl,

und

20 wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Methyl und C_1 - C_3 -Alkylamino,

und

25 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkylamino, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl und C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Hydroxy,

und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

- 19 -

R^3 für Wasserstoff steht,

oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

5 R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

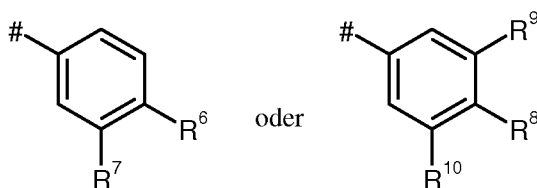
R^{5b} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

10 in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

15 R^6 für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Cyano, Hydroxy und C_1 - C_3 -Alkyl,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy,

20

oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

- 20 -

oder

worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

5 R^7 für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^8 und R^9 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Cyano, Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy,

oder

15 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

20 R^{10} für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R^2 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,

25 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_3 -Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, Trimethylaminium und Pyrrolidinyl,

worin n eine Zahl von 1 bis 6 ist,

worin m eine Zahl von 1 bis 6 ist,

- 21 -

und

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₃-Alkylamino,

5 worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten Fluor,

und

10 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

 worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Fluor,

15 und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

oder

20 R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

25 R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁-C₄-Alkyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

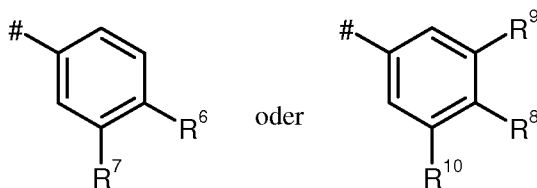
R^{5b} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- 22 -

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

5 wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁶ für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor und C₁-C₃-Alkyl,

10 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxycarbonyl und Methoxy,

oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

15 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R⁸ und R⁹ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

20 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

- 23 -

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxycarbonyl und Methoxy,

oder

5 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R^{10} für Wasserstoff oder Fluor steht,

10 R^2 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Hydroxy, Amino, C_1 - C_3 -Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$, Trimethylaminium und Pyrrolidinyll,

15 worin n eine Zahl von 1 bis 6 ist,

und

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_3 -Alkylamino,

20 worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten Fluor,

und

25 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C_1 - C_3 -Alkylaminocarbonyl,

- 24 -

worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Fluor,

5 und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht,

oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_3 -Alkylamino,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

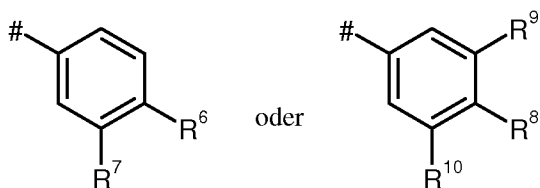
R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

15 R^{5b} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



20 steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

- 25 -

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₃-Alkyl,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,

5 oder

worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff steht,

10 R⁸ und R⁹ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Hydroxy, Methyl, Ethyl und n-Propyl,

15 worin Methyl, Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,

oder

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

20 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R¹⁰ für Wasserstoff oder Fluor steht,

25 R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

- 26 -

und

wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, Methyl und C₁-C₃-Alkylamino,

und

- 5 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl und C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl,

worin Alkyl substituiert kann mit einem Substituenten Hydroxy,

- 10 und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R³ für Wasserstoff steht,

oder

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

- 15 R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

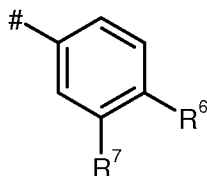
R^{5a} für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 20 R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

- 27 -

- R⁶ für Triazolyl oder Tetrazolyl steht,
- wobei Triazolyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl und n-Propyl,
- 5 worin Methyl, Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,
- oder
- worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,
- 10 R⁷ für Wasserstoff steht,
- oder
- R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl, 1*H*-Indazol-6-yl, 7-Fluor-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 7-Fluor-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl oder 4-Fluor-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl steht,
- 15 wobei 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl, 1*H*-Indazol-6-yl, 7-Fluor-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 7-Fluor-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl und 4-Fluor-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl, Ethyl und n-Propyl,
- 20 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,
- oder
- worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,
- 25 R² für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl, Piperidinyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl und 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl steht,

- 28 -

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

5 wobei Cyclohexyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

wobei Pyrrolidiny, Piperidiny, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl und 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, C₁-C₄-Alkyl und 2,2,2-Trifluoreth-1-yl,

10 R³ für Wasserstoff steht,

oder

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Pyrrolidiny oder Piperaziny bilden,

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

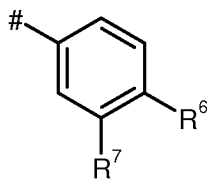
15 R^{5a} für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für eine Gruppe der Formel



20

steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁶ für Triazolyl oder Tetrazolyl steht,

- 29 -

wobei Triazolyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl und n-Propyl,

worin Methyl, Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,

5 oder

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff steht,

10 oder

R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl oder 1*H*-Indazol-6-yl steht,

15 wobei der 5-gliedrige Heterocyclus in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl, Ethyl und n-Propyl,

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,

20 oder

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

und

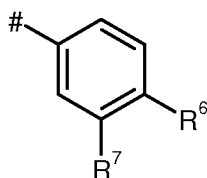
25 wobei der Benzylring in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor und Hydroxycarbonyl,

- 30 -

- R^2 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl, Piperidinyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl und 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl steht,
- 5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, C_1 - C_3 -Alkylamino und Trifluormethyl, und
- wobei Cyclohexyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino und C_1 - C_3 -Alkylamino, und
- 10 wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl und 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, C_1 - C_4 -Alkyl und 2,2,2-Trifluoreth-1-yl,
- R^3 für Wasserstoff steht,
- oder
- 15 R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Pyrrolidinyl oder Piperazinyl bilden,
- R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^{5a} für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,
- R^{5b} für Wasserstoff steht,
- 20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



- 31 -

steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Triazolyl steht,

5 wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R^7 für Wasserstoff steht,

10 R^2 für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyll und Piperidinyll steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Trifluormethyl,

und

15 wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

wobei Pyrrolidinyll und Piperidinyll substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, C₁-C₄-Alkyl und 2,2,2-Trifluoreth-1-yl,

20 R^3 für Wasserstoff steht,

oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Pyrrolidinyll oder Piperazinyll bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

25 R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

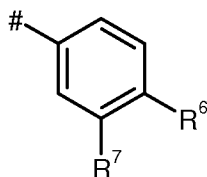
R^{5b} für Wasserstoff steht,

- 32 -

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für eine Gruppe der Formel



5 steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁶ für Triazolyl steht,

wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

10 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff steht,

15 R² für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Trifluormethyl,

und

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

20 und

wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

R³ für Wasserstoff steht,

- 33 -

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

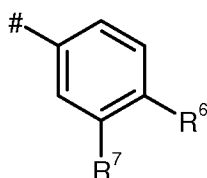
R^{5a} für Fluor oder Methyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 R^6 für Triazolyl steht,

wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

15

R^7 für Wasserstoff steht,

R^2 für Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C_1 - C_3 -Alkylamino,

20

und

wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

- 34 -

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

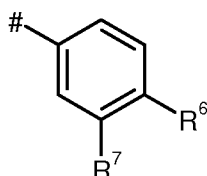
R^{5a} für Fluor oder Methyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

5 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

10 wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Triazolyl steht,

wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

15 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^2 für Cyclohexyl steht,

20 wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C_1 - C_3 -Alkylamino,

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

- 35 -

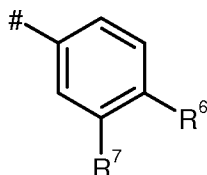
R^{5a} für Fluor oder Methyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Triazolyl steht,

10 wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

15 R^7 für Wasserstoff steht,

R^2 für über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

20 R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{5a} für Fluor oder Methyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

- 36 -

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl oder 1*H*-Indazol-6-yl steht,

wobei der 5-gliedrige Heterocyclus in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
10 Oxo, Methyl, Ethyl und n-Propyl,

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,
15

und

wobei der Benzylring in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Chlor,
20

R² für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyll und Piperidinyll steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Trifluormethyl,

und

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino,
25

und

- 37 -

wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

R³ für Wasserstoff steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

5 R^{5a} für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

10 R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl oder 1*H*-Indazol-6-yl steht,

wobei der 5-gliedrige Heterocyclus in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

15 und

wobei der Benzylring in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten Chlor,

R² für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl oder Cyclobutyl steht,

20 wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Trifluormethyl,

R³ für Wasserstoff steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R^{5a} für Chlor oder Methyl steht,

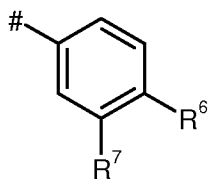
R^{5b} für Wasserstoff steht,

25 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- 38 -

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

5 wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Triazolyl oder Tetrazolyl steht,

wobei Triazolyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl und n-Propyl,

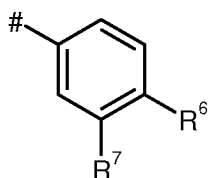
10 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

und

R^7 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

15 R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Triazolyl steht,

- 39 -

wobei Triazolyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl und n-Propyl,

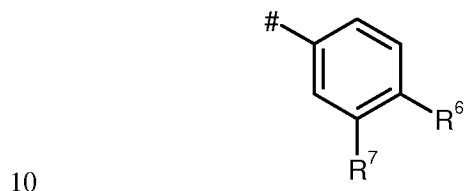
5 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

und

R^7 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

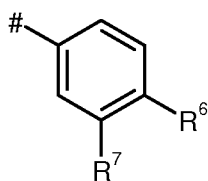
wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Tetrazolyl steht, und

R^7 für Wasserstoff steht.

15 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

20 R^6 für Triazolyl steht,

- 40 -

wobei Triazolyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl und n-Propyl,

5 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

und

R⁷ für Wasserstoff steht.

10 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl oder 1*H*-Indazol-6-yl steht,

15 wobei der 5-gliedrige Heterocyclus in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl, Ethyl und n-Propyl,

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,

20 oder

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

und

25 wobei der Benzylring in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor und Hydroxycarbonyl.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl oder 1*H*-Indazol-6-yl steht,

5 wobei der 5-gliedrige Heterocyclus in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

und

10 wobei der Benzylring in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten Chlor.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl oder 7-Fluor-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl steht,

15 wobei 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 7-Fluor-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

20 R² für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl, Piperidinyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl und 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

25 und

wobei Cyclohexyl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

- 42 -

wobei Pyrrolidinyl, Piperidinyl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl und 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, C₁-C₄-Alkyl und 2,2,2-Trifluoreth-1-yl.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 5 R² für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Trifluormethyl,

und

- 10 wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 15 R² für Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

- 20 wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R² für Cyclohexyl steht,

- 25 wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 43 -

R² für über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl.

5 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Pyrrolidinyl oder Piperazinyl bilden.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ für Wasserstoff steht.

10 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^{5a} für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht und R^{5b} für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^{5a} für Fluor oder Methyl steht und R^{5b} für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^{5a} für Methyl steht und R^{5b} für
15 Wasserstoff steht.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.
20

Bevorzugt ist auch

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid

25 oder

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}-amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}-phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid (Enantiomer 1)

oder

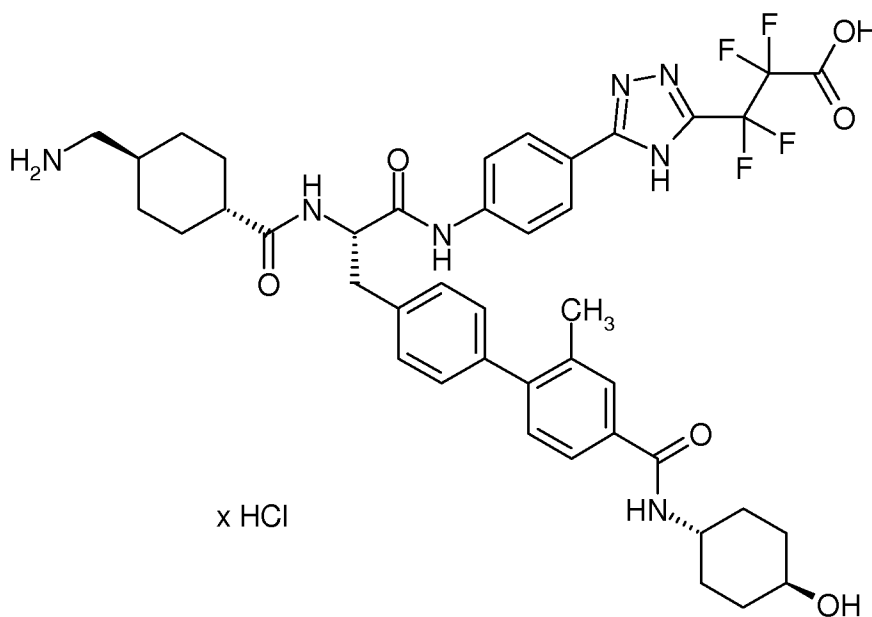
3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}-amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]-amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (Enantiomer 1)

5 oder

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(2'-methyl-4'-{[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid,

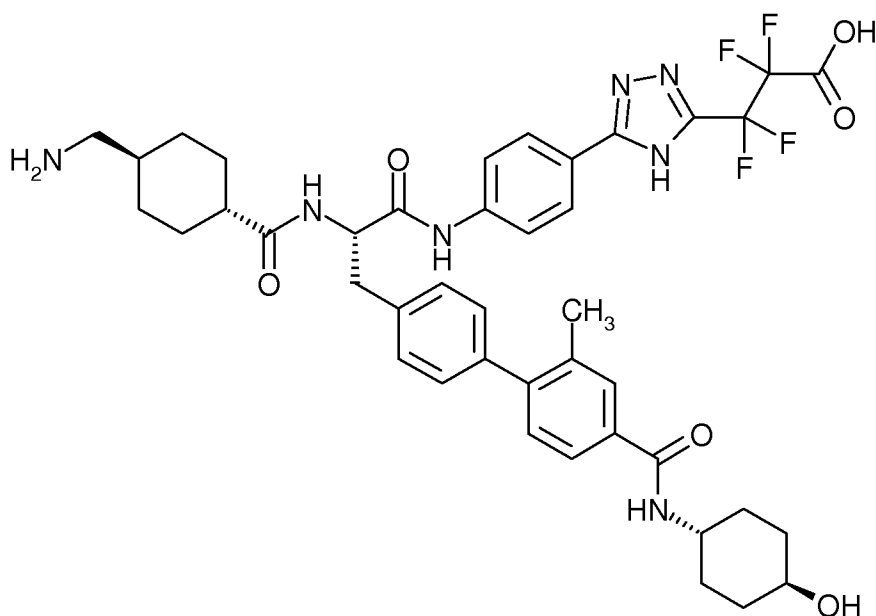
oder eines des Salze, der Solvate oder der Solvate der Salze dieser Verbindungen.

- 10 Besonders bevorzugt ist auch 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}-amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}-phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid (Enantiomer 1) mit der folgenden Formel



- 15 Besonders bevorzugt ist auch 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}-amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]-amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (Enantiomer 1) mit der folgenden Formel

- 45 -



oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt ist auch

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-
5 1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-2-methyl-N-[(2*S*)-1,1,1-trifluorpropan-2-yl]biphenyl-4-
carboxamid

oder

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-
1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl}-N-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-
10 Hydrochlorid

oder

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-
1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-*N*-cyclobutyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

oder

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-
oxopropyl]-*N*-cyclopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

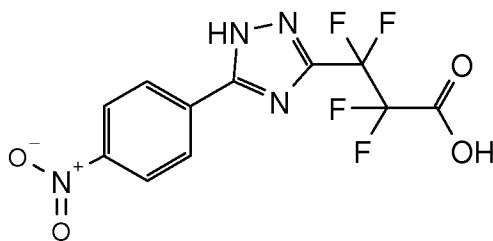
oder

- 46 -

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl}-*N*-cyclobutyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

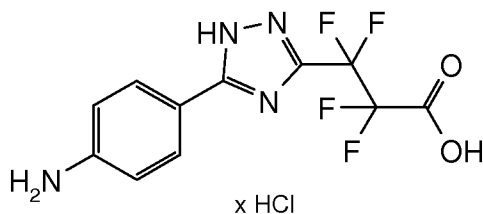
oder eines der Salze, der Solvate oder der Solvate der Salze dieser Verbindungen.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin 2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure mit der folgenden Formel



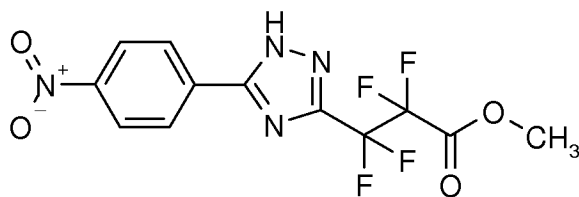
oder

- 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid mit der
10 folgenden Formel



oder

Methyl-2,2,3,3-tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat mit der folgenden Formel

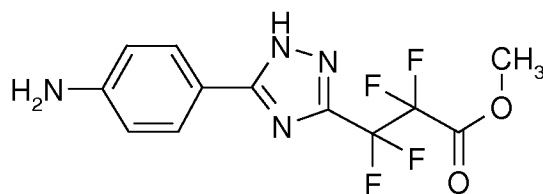


15

oder

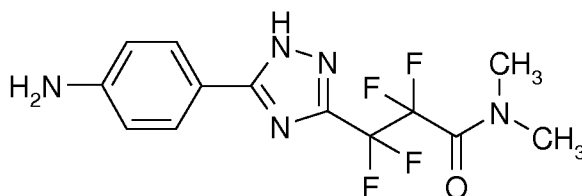
Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat mit der folgenden Formel

- 47 -



oder

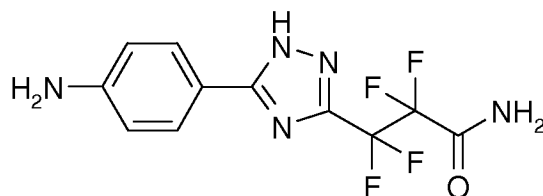
3-[5-(4-Aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-N,N-dimethylpropanamid mit der folgenden Formel



5

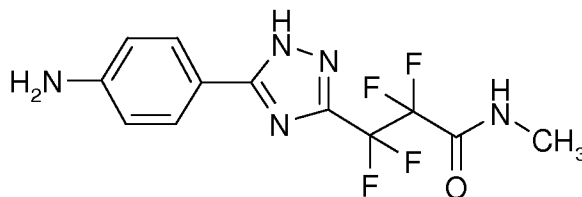
oder

3-[5-(4-Aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanamid mit der folgenden Formel



10 oder

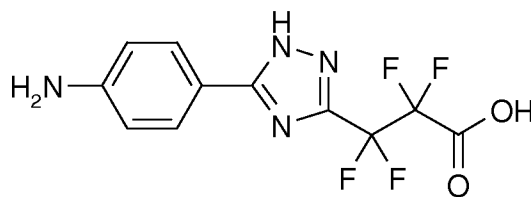
3-[5-(4-Aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-N-methylpropanamid mit der folgenden Formel



oder

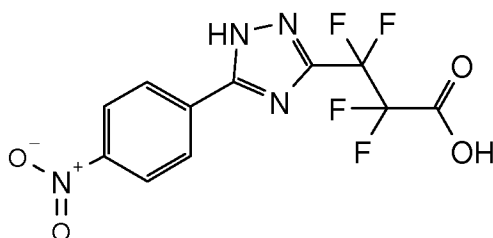
- 48 -

3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure mit der folgenden Formel



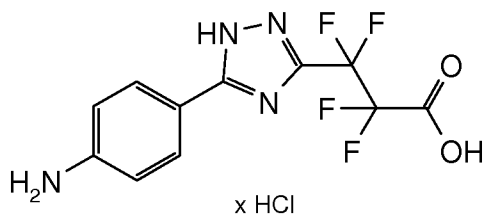
oder eines der Salze, der Solvate oder der Solvate der Salze dieser Verbindungen.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin 2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure mit der folgenden Formel



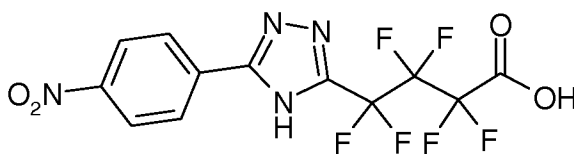
oder

- 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid mit der folgenden Formel



oder

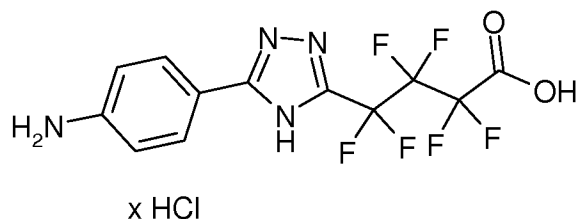
2,2,3,3,4,4-Hexafluor-4-[5-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]butansäure mit der folgenden Formel



- 49 -

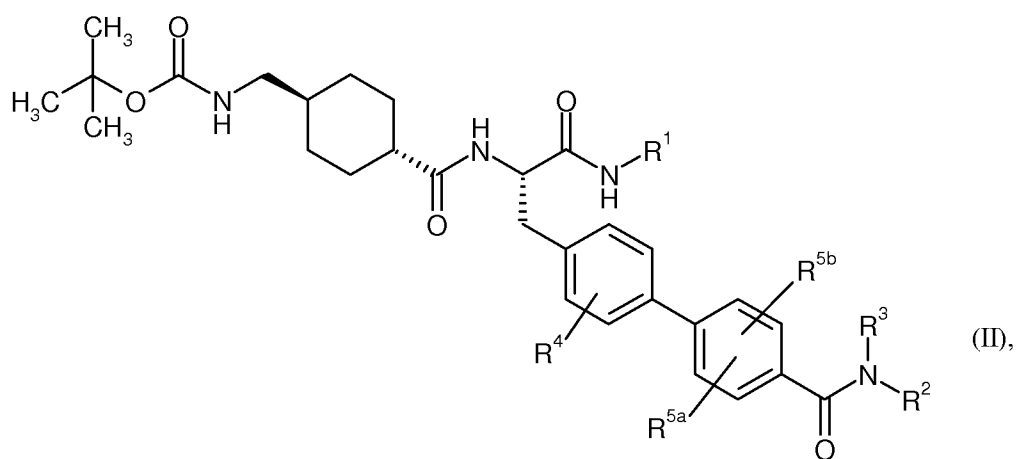
oder

4-[5-(4-Aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure-Hydrochlorid mit der folgenden Formel



- 5 oder eines der Salze, der Solvate oder der Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei die Verbindungen der Formel



- 10 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer Säure umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 60°C bei Normaldruck.

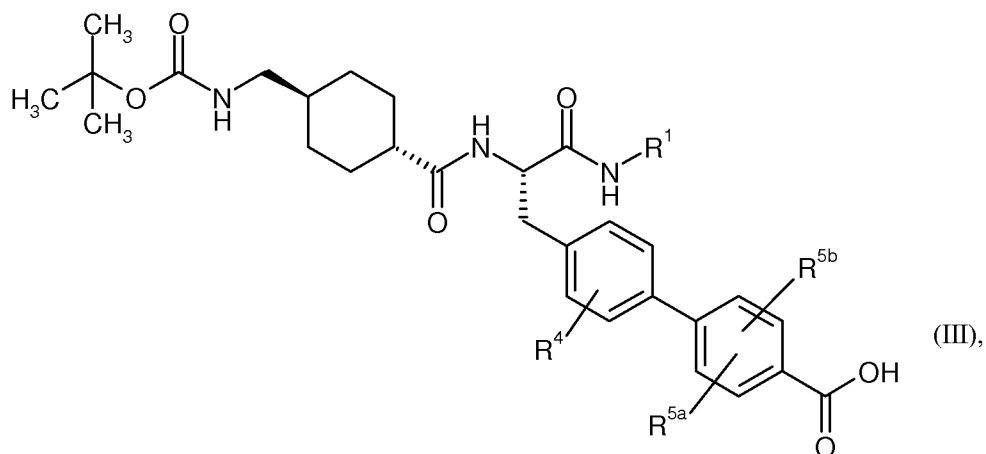
- 15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, bevorzugt ist Dioxan.

- 50 -

Säuren sind beispielsweise Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in Dioxan, bevorzugt ist Chlorwasserstoff in Dioxan.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem

[A] Verbindungen der Formel

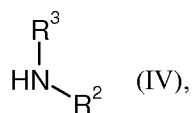


5

in welcher

R¹, R⁴, R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



10 in welcher

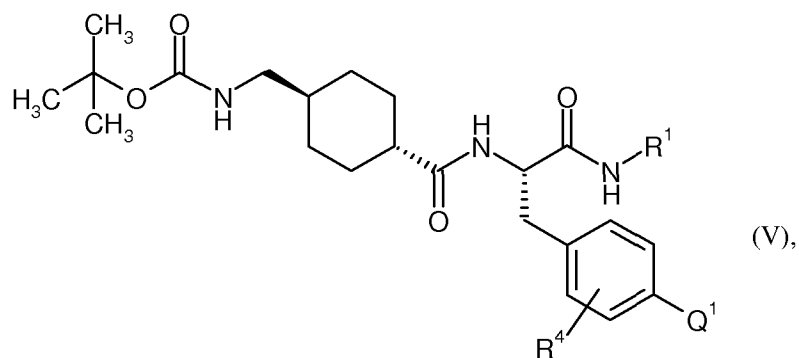
R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der Formel

- 51 -



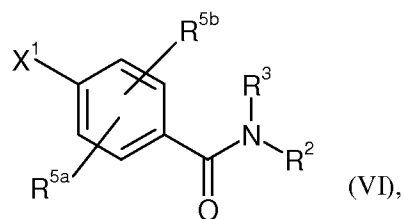
in welcher

R^1 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, und

Q^1 für $-\text{B}(\text{OH})_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-\text{BF}_3^-\text{K}^+$ steht,

5

mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 , R^3 , R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben, und

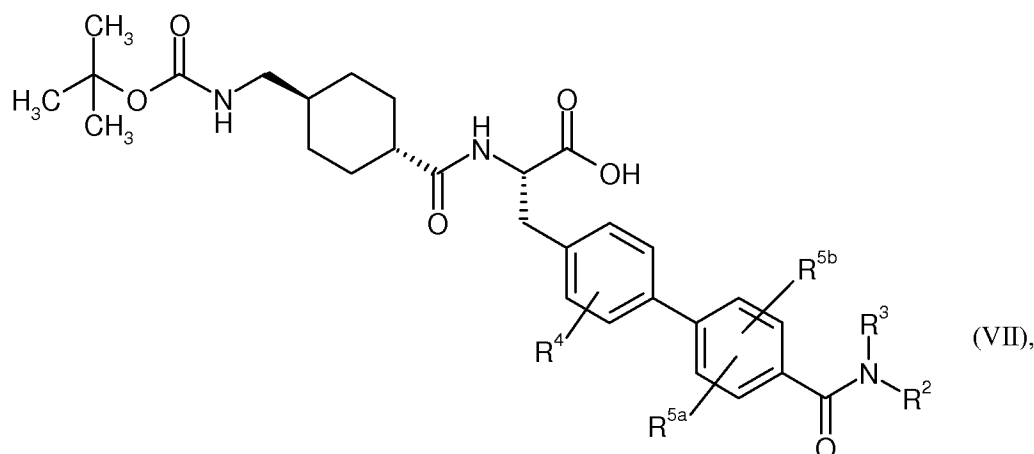
10 X^1 für Brom oder Iod steht,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen umgesetzt werden,

oder

[C] Verbindungen der Formel

- 52 -



in welcher

R², R³, R⁴, R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes umgesetzt werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-

- 53 -

1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU), (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylamino-methylumfluoroborat (TBTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Ethyl-cyan(hydroxy-imino)acetat (Oxyma), oder (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminooxy)dimethylamino-morpholino-carbenium hexafluorophosphat (COMU), oder N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat, oder 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid (T3P), oder Mischungen aus diesen, bevorzugt ist N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethan-aminium-hexafluorophosphat oder 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid (T3P).

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid oder ein Gemisch aus Dimethylformamid und Pyridin.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzreagenzes, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 150°C bei Normaldruck bis 3 bar.

Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Reaktionsbedingungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Palladium(II)acetat/Tris(cyclohexyl)phosphin, Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium, Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium-(II)-chlorid, 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden(1,4-naphthochinon)palladiumdimer, Allyl(chlor)-(1,3-dimesityl-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-yliden)palladium, Palladium(II)acetat/Dicyclohexyl-

(2',4',6'-triisopropyl-biphenyl-2-yl)-phosphin, [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-Monodichlormethan-addukt oder XPhos Prekatalysator [(2'-Aminobiphenyl-2-yl)(chlor)palladium-Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (1:1)], bevorzugt ist Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-Monodichlormethan-addukt oder XPhos Prekatalysator [(2'-Aminobiphenyl-2-yl)(chlor)palladium-Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (1:1)].

Zusatzreagenzien sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat, wobei diese in wässriger Lösung vorliegen können, bevorzugt sind Zusatzreagenzien wie Kaliumacetat oder eine Mischung aus Kaliumacetat und Natriumcarbonat.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder N-Methylpyrrolidon oder Acetonitril, oder Gemische der Lösungsmittel mit Alkoholen wie Methanol oder Ethanol und/oder Wasser, bevorzugt ist Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

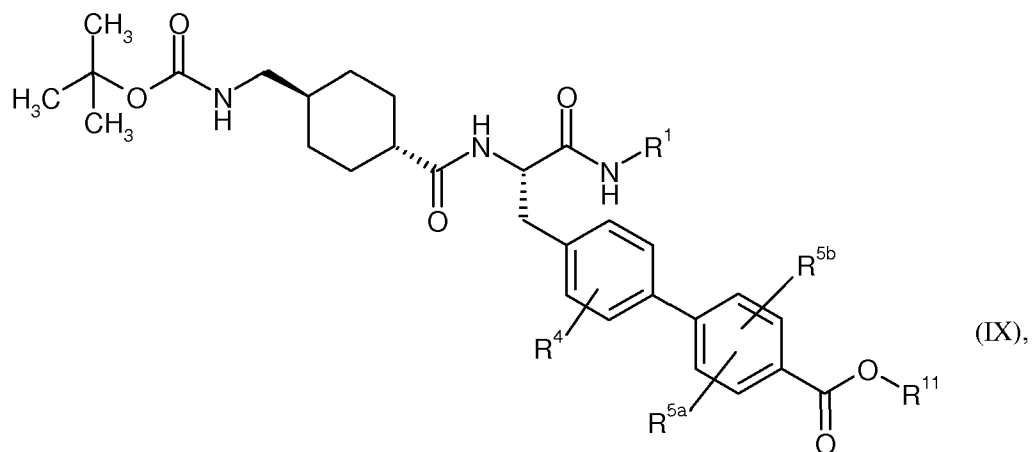
Die Umsetzung nach Verfahren [C] erfolgt wie für Verfahren [A] beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem

[D] Verbindungen der Formel

- 55 -



in welcher

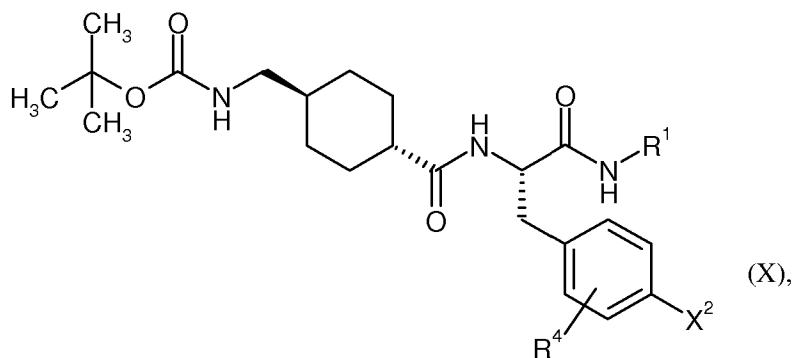
R¹, R⁴, R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R¹¹ für Methyl oder Ethyl steht,

5 mit einer Base umgesetzt werden,

oder

[E] Verbindungen der Formel



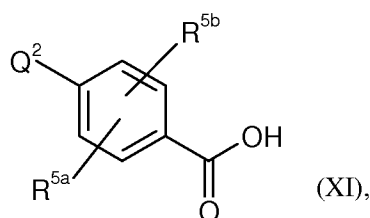
in welcher

10 R¹ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, und

X² für Brom oder Iod steht,

mit Verbindungen der Formel

- 56 -



in welcher

R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben, und

5 Q^2 für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3^-K^+$ steht,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen umgesetzt werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Ether wie Diethylether, Methyl-tert-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln, oder Gemische von Lösungsmittel
15 mit Wasser, bevorzugt ist ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkoholate wie Kalium- oder Natrium-tert-butylat, bevorzugt ist Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid.

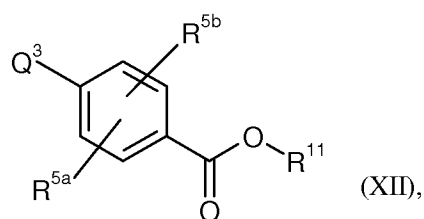
Die Umsetzung nach Verfahren [E] erfolgt wie für Verfahren [B] beschrieben.

20 Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem

[F] Verbindungen der Formel (X) mit Verbindungen der Formel

- 57 -



in welcher

R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben,

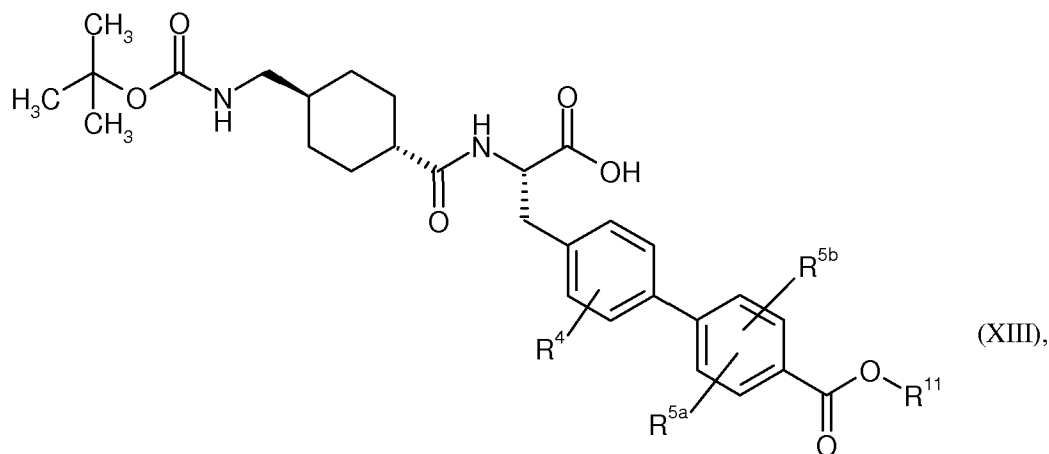
R^{11} für Methyl oder Ethyl steht, und

- 5 Q^3 für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3^-K^+$ steht,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen umgesetzt werden,

oder

[G] Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^4 , R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{11} für Methyl oder Ethyl steht,

mit Verbindungen der Formel (VIII) in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes umgesetzt

15 werden.

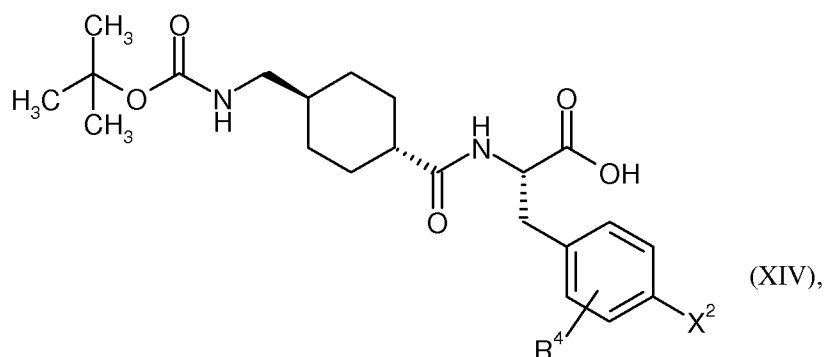
- 58 -

Die Umsetzung nach Verfahren [F] erfolgt wie für Verfahren [B] beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (XII) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- 5 Die Umsetzung nach Verfahren [G] erfolgt wie für Verfahren [A] beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

- 10 R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat, und

X² für Brom oder Iod steht,

mit Verbindungen der Formel (VIII) in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt wie für Verfahren [A] beschrieben.

- 15 Die Verbindungen der Formel (XIV) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (XIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (XIV) mit Verbindungen der Formel (XII) unter Suzuki-

- 20 Kupplungsbedingungen umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt wie für Verfahren [B] beschrieben.

- 59 -

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (X) mit 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines
 5 Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzreagenzes, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 150°C bei Normaldruck bis 3 bar. Durch Hydrolyse im sauren Milieu erhält man die entsprechenden Boronsäuren. Durch Aufarbeitung mit Kaliumhydrogendifluorid-Lösung (KHF₂-Lösung) erhält man die entsprechenden Trifluorborate.

10 Katalysatoren sind beispielsweise für die Borylierung von Arylhalogeniden übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Palladium(II)acetat/Triscyclohexylphosphin, Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium, Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium-(II)-chlorid, 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden(1,4-naphthochinon)palladiumdimer, Allyl(chlor)-
 15 (1,3-dimesityl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-yliden)palladium, Palladium(II)acetat/Dicyclohexyl-(2',4',6'-triisopropyl-biphenyl-2-yl)-phosphin, [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)chlorid-Monodichlormethan-addukt oder XPhos Prekatalysator [(2'-Aminobiphenyl-2-yl)(chlor)palladium-Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (1:1)], bevorzugt sind Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-
 20 palladium(II)chlorid.

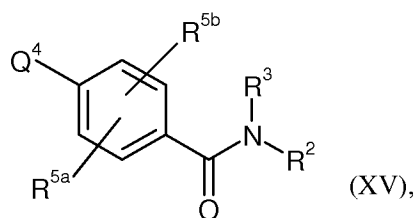
Zusatzreagenzien sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Kalium- oder Natrium-tert.-butylat, Cäsiumfluorid, Kaliumphosphat oder Kaliumphenolat, bevorzugt ist Kaliumacetat.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-
 25 Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder N-Methylpyrrolidon oder Acetonitril, bevorzugt ist Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

Literatur: K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, Angew. Chem. 2007, 119, 5455 oder
 30 T.Graening, Nachrichten aus der Chemie, Jan 2009, 57, 34.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (XIV) mit Verbindungen der Formel

- 60 -



in welcher

R^2 , R^3 , R^{5a} und R^{5b} die oben angegebene Bedeutung haben, und

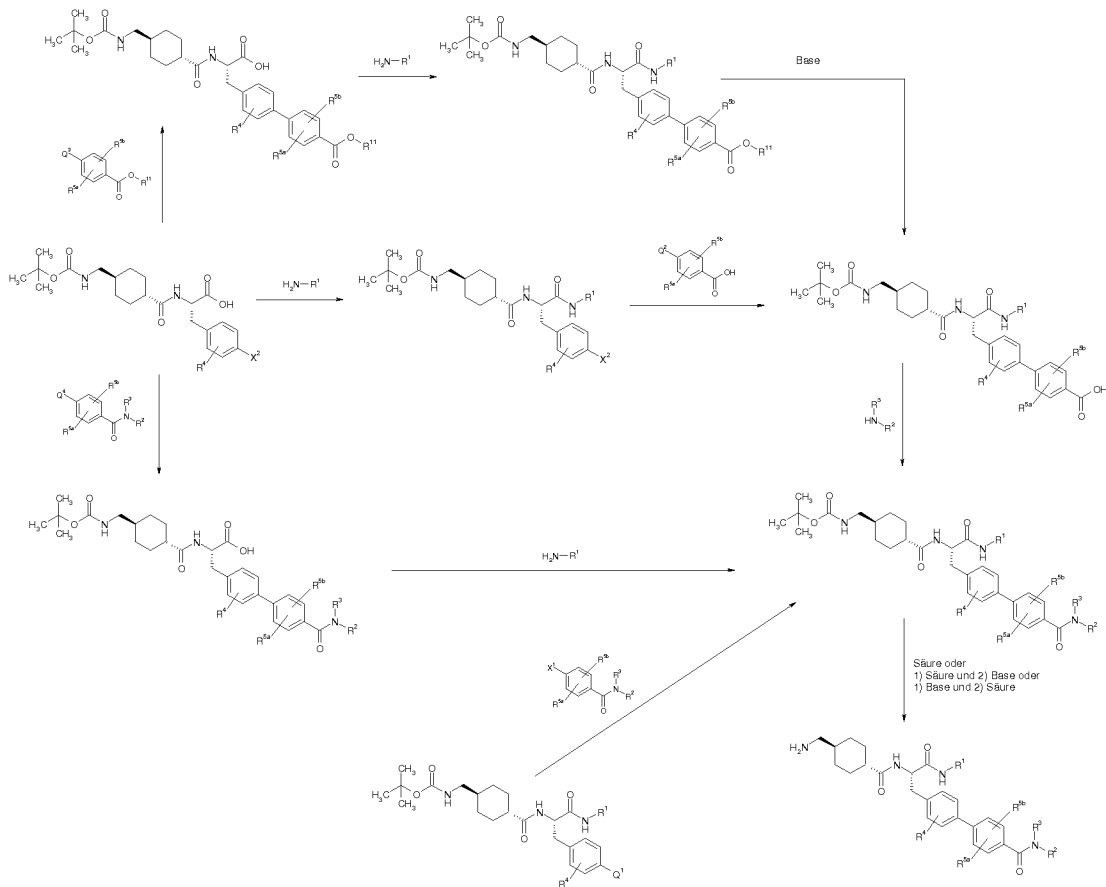
5 Q^4 für $-B(OH)_2$, einen Boronsäure-Ester, bevorzugt Boronsäurepinakolester, oder $-BF_3^-K^+$ steht,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt wie für Verfahren [B] beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (XV) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil
10 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen und der Verbindungen der Formel (I) kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

Schema 1:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und ein gutes pharmakokinetisches Verhalten. Es handelt sich dabei um Verbindungen, die die proteolytische Aktivität der Serinproteasen FXIa und Kallikrein und gegebenenfalls Plasmin beeinflussen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die enzymatische Spaltung von Substraten, die eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung der Blutgerinnungskaskade und der Aggregation von Blutplättchen einnehmen. Hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen die Plasmin Aktivität kommt es zur Hemmung der Fibrinolyse.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen und/oder thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie das akute Koronarsyndrom (ACS), Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie

5 Angioplastie, Stentimplantation oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, venöse Thrombosen, insbesondere in tiefen Beinvenen und Nierenvenen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von

10 kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen.

15 Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und Prävention einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet, die unter anderem im Rahmen einer Sepsis, aber auch infolge von Operationen, Tumorerkrankungen, Verbrennungen oder anderen Verletzungen auftreten und durch Mikrothrombosierungen zu schweren Organschäden führen kann.

20 Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Beeinflussung der Wundheilung, für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats, koronaren

25 Herzkrankheiten, von Herzinsuffizienz, von Bluthochdruck, von entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Asthma, entzündlichen Lungenerkrankungen, Glomerulonephritis und entzündlichen Darmerkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, oder akutes Nierenversagen in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der von Demenzerkrankungen, wie z. B. der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem können die

30 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien,

bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von pulmonaler Hypertonie in Betracht.

- 5 Der Begriff „pulmonale Hypertonie“ umfasst bestimmte Formen der pulmonalen Hypertonie, wie sie z.B. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt worden sind. Als Beispiele seien genannt, die pulmonale arterielle Hypertonie, die pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens, die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie und die Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH).
- 10 Die „pulmonale arterielle Hypertonie“ beinhaltet die Idiopathische Pulmonale Arterielle Hypertonie (IPAH, früher auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet), die Familiär bedingte Pulmonale Arterielle Hypertonie (FPAH) und die Assoziierte Pulmonal-Arterielle Hypertonie (APAH), die assoziiert ist mit Kollagenosen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektionen, der Einnahme bestimmter Drogen und
- 15 Medikamente, mit anderen Erkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, hereditäre Teleangiektasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie), mit Erkrankungen mit einer signifikanten venösen/kapillären Beteiligung wie der pulmonal-venookklusiven Erkrankung und der pulmonal-kapillären Hämangiomatose, sowie die persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen.
- 20 Die pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens beinhaltet die Erkrankung des linken Vorhofes oder Ventrikels und Mitral- oder Aortenklappenfehler.

Die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie beinhaltet chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Schlafapnoe-Syndrom, alveolärer Hypoventilation, chronische Höhenkrankheit und anlagebedingte Fehlbildungen.

- 25 Die Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH) beinhaltet den thrombembolischen Verschluss proximaler Lungenarterien, den thrombembolischen Verschluss distaler Lungenarterien und nicht-thrombotische Lungenembolien (Tumor, Parasiten, Fremdkörper).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen

- 30 Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler Hypertonie bei Sarkoidose, Histiozytose X und Lymphangiomatosis.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur Behandlung von pulmonalen und hepatischen Fibrosen in Betracht.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Behandlung und/oder Prophylaxe einer Disseminierten intravasalen Koagulation im Rahmen einer Infektionserkrankung
5 und/oder von Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS), septischer Organdysfunktion, septischem Organversagen und Multiorganversagen, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute Lung Injury (ALI), Septischer Schock und/oder des septischen Organversagens in Betracht.

Im Verlauf einer Infektion kann es zur generalisierten Aktivierung des Gerinnungssystems kommen ("Disseminated Intravascular coagulation", oder "Verbrauchskoagulopathie",
10 nachfolgend als "DIC" bezeichnet) mit Mikrothrombosierung in verschiedenen Organen und sekundärer Blutungskomplikationen. Außerdem kann es es zur endothelialen Schädigung mit Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Austritt von Flüssigkeit und Proteinen in den Extravasalraum kommen. Im weiteren Verlauf kann ein Versagen eines Organs (z.B. Nierenversagen, Leberversagen, Atemversagen, zentralnervöse Defizite und Herz-
15 /Kreislaufversagen) oder zum Multiorganversagen kommen.

Bei der DIC kommt es an der Oberfläche von geschädigten Endothelzellen, Fremdkörperoberflächen oder veretztem extravaskulärem Gewebe zur massiven Aktivierung des Gerinnungssystems. Als Folge kommt es zur Gerinnung in kleinen Gefäßen verschiedener Organe mit Hypoxie und anschließender Organdysfunktion. Dieses kann durch die erfindungsgemäßen
20 Verbindungen verhindert werden. Sekundär kommt es zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktor X, Prothrombin und Fibrinogen) und Plättchen, wodurch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt wird und schwere Blutungen auftreten können.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Hyperfibrinolyse in Betracht. Durch die Prophylaxe und/oder Behandlung kann
25 ein starker perioperativer Blutverlust reduziert oder aufgehoben werden. Starke Blutungen treten bei schweren Operationen, wie z. B. Koronararterien-Bypass-Chirurgie, Transplantationen oder Hysterektomie, sowie bei Trauma, bei haemorrhagischem Schock oder bei postpartaler Hämorrhagie auf. In den zuvor genannten Indikationen kann es perioperativ zum Einsatz von extrakorporalen Kreislaufsystemen oder Filtersystemen, wie z.B. Herzlungenmaschine,
30 Hemofiltration, Hämodialyse, extrakorporale Membranoxygenierung oder ventrikuläres Unterstützungssystem, wie z.B. Kunstherz, kommen. Dies erfordert zudem eine Antikoagulation, wozu die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eingesetzt werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch zur Antikoagulation während des Nierenersatzverfahren beispielsweise bei kontinuierlich veno-venöser-Hämofiltration oder intermittierender Hämodialyse.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur
5 Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor XIa enthalten könnten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen
10 Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen,
20 insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der
25 Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor XIa enthalten könnten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung
30 und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Lovastatin (Mevacor), Simvastatin (Zocor), Pravastatin (Pravachol), Fluvastatin (Lescol) und Atorvastatin (Lipitor);
- 5 • Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril und Perindopril, oder AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan, Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan und Temisarta, oder β -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, 10 Penbutolol, Pindolol, Propanolol und Timolol, oder alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin und Terazosin, oder Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid und Dihydralazin, oder Calciumkanal-Blocker wie beispielsweise Verapamil und Diltiazem, 15 (Bayotensin), oder Nitropräparate wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrat und Glyceroltrinitrat, oder Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosin-monophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, wie beispielsweise Riociguat;
- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse 20 steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase und Urokinase;
- antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien) wie beispielsweise Heparin 25 (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH) wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Parnaparin, Nadroparin, Ardeparin, Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin, Danaparoid, Semuloparin (AVE 5026), Adomiparin (M118) und EP-42675/ORG42675;
- direkte Thrombin Inhibitoren (DTI) wie beispielsweise Pradaxa (Dabigatran), Atecegatran (AZD-0837), DP-4088 und SSR-182289A, Argatroban, Bivalirudin und Tanogitran (BIBT- 30 986 und prodrug BIBT-1011), Hirudin;
- direkte Faktor Xa-Inhibitoren wie beispielsweise Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (DU-176b), Betrixaban (PRT-54021), R-1663, Darexaban (YM-150), Otamixaban (FXV-673/RPR-

130673), Letaxaban (TAK-442), Razaxaban (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, Tanogitran (BIBT-986, prodrug: BIBT-1011), Idraparinux und Fondaparinux;

- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer) wie beispielsweise Acetylsalicylsäure (wie beispielsweise Aspirin),
5 Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix), Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor, Elinogrel, Vorapaxar;
- Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban und Fradafiban;
- sowie Antiarrhythmika;
- 10 • verschiedene Antibiotika oder antifungale Medikamenten, entweder als kalkulierte Therapie (vor Vorliegen des mikrobiellen Befundes) oder als spezifische Therapie;
- Vasopressoren wie beispielsweise Norepinephrine, Dopamine und Vasopressin;
- Inotrope Therapie wie beispielsweise Dobutamin;
- Kortikosteroide wie beispielsweise Hydrokortison und Fludrokortison;
- 15 • rekombinantes humanes aktivierte Protein C wie beispielsweise Xigris;
- Blutprodukte wie beispielsweise Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Erythropietin und Fresh Frozen Plasma.

Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen) und Kombinationspackungen, die die Kompo-
20 nenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem
25 Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat beziehungsweise Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die
5 die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder
10 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die
15 parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Bevorzugt ist die parenterale Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.
30

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

- 5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 500 mg je 24 Stunden.

- Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt beziehungsweise Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.
- 10

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

- 15 Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) Beispiele**Abkürzungen:**

bs / br. s.	breites Singulett (bei NMR)
bd	breites Duplett (bei NMR)
cat.	katalytisch
CI	chemische Ionisation (bei MS)
dd	Dublett vom Dublett (bei NMR)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett vom Triplett (bei NMR)
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
m	Multiplett (bei NMR)
M	molar
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
N	normal
NMR	Kernresonanzspektrometrie
q	Quartett (bei NMR)
quant.	quantitativ
quint	Quintett (bei NMR)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (bei NMR)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie

HPLC- und LC/MS-Methoden:

Methode 1 (LC-MS): Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8µ 50 mm x 1mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

Methode 2 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 µ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 97% A → 0.5 min 97% A → 3.2 min 5% A → 4.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 30 mm x 2 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.60 ml/min; UV-Detektion: 208 – 400 nm.

Methode 4 (LC-MS): Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss: 0.8 ml/min; Temperatur: 60°C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm; ELSD.

Methode 5 (LC-MS): Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ammoniak, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss: 0.8 ml/min; Temperatur: 60°C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm; ELSD.

Methode 6 (HPLC): System: Labomatic HD-3000 HPLC gradient pump, Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector; Säule: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, Eluent A: 0.1% Ameisensäure in Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: A 95% / B 5% → A 55% / B 45%; Fluss: 150 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 7 (HPLC): System: Labomatic HD-3000 HPLC gradient pump, Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector; Säule: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, Eluent A: 0.1% Ameisensäure in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: A 90% / B 10% → A 50% / B 50%; Fluss: 150 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 8 (HPLC): System: Labomatic HD-3000 HPLC gradient pump, Labomatic Labocol

Vario-2000 fraction collector; Säule: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, Eluent A: 0.1% Ameisensäure in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; Fluss: 150 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- Methode 9 (HPLC): System: Labomatic HD-3000 HPLC gradient pump, Labomatic Labocol
- 5 Vario-2000 fraction collector; Säule: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, Eluent A: 0.1% Ameisensäure in Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: A 80% / B 20% → A 40% / B 60%; Fluss: 150 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- Methode 10 (HPLC): Instrument: Waters Autopurificationsystem SQD; Säule: Waters XBrigde C18 5µ 100 mm x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril;
- 10 Gradient: 0-8.0 min 1-100% B, 8.0-10.0 min 100% B; Fluss 50.0 ml/min; Temperatur: RT; Injektion: 2500 µl; DAD scan: 210-400 nm.

- Methode 11 (HPLC): Instrument: Waters Autopurificationsystem SQD; Säule: Waters XBrigde C18 5µ 100 mm x 30 mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ammoniak (32%), Eluent B: Acetonitril;
- 15 Gradient: 0-8.0 min 1-100% B, 8.0-10.0 min 100% B; Fluss 50.0 ml/min; Temperatur: RT; Injektion: 2500 µl; DAD scan: 210-400 nm.

Methode 12 (LC-MS): Instrument MS: Waters (Micromass) QM; Instrument HPLC: Agilent 1100 Serie; Säule: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 mm x 50 mm 3.5-Micron; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 98% A → 0.2 min 98% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- 20 Methode 13 (LC-MS): Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.35 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

- Methode 14 (LC-MS): Instrument MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; Instrument HPLC:
- 25 Agilent 1100 Serie; Säule: YMC-Triart C18 3 µ 50 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01 mol Ammoniumcarbonat, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10 0% A → 2.75 min 5% A → 4.5 min 5% A; Ofen: 40°C; Fluss: 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

- Methode 15 (HPLC): System: Labomatic HD-3000 HPLC gradient pump, Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector; Säule: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm; Eluent A: 0.1%
- 30 Ammoniak in Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: A 90% / B 10% → A 50% / B 50%; Fluss: 150 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 16 (LC-MS): Gerätetyp MS: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; Gerätetyp HPLC: Agilent 1200SL; Säule: Agilent, POROSHELL 120, 3 mm x 150 mm, SB – C18 2.7 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.1% Trifluoressigsäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.1% Trifluoressigsäure; Gradient: 0.0 min 2% B → 1.5 min 2% B → 15.5 min 95% B → 18.0 min 95% B; Ofen: 40°C; Fluss: 0.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 17 (LC-MS): Gerätetyp MS: Waters Synapt G2S; Gerätetyp UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Säule: Waters, HSST3, 2.1 mm x 50 mm, C18 1.8 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01% Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 0.3 min 10% B → 1.7 min 95% B → 2.5 min 95% B; Ofen: 50°C; Fluss: 1.20 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 18 (LC-MS): Gerätetyp MS: Waters Synapt G2S; Gerätetyp UPLC: Waters Acquity I-CLASS; Säule: Waters, HSST3, 2.1 mm x 50 mm, C18 1.8 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.01% Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.01% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% B → 0.3 min 10% B → 1.7 min 95% B → 2.5 min 95% B; Ofen: 50°C; Fluss: 1.20 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 19 (LC-MS): Gerätetyp MS: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; Gerätetyp HPLC: Agilent 1200SL; Säule: Agilent, POROSHELL 120, 3 mm x 150 mm, SB – C18 2.7 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.1% Trifluoressigsäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.1% Trifluoressigsäure; Gradient: 0.0 min 2% B → 1.5 min 2% B → 15.5 min 95% B → 18.0 min 95% B; Ofen: 40°C; Fluss: 0.75 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Mikrowelle: Als Mikrowellenreaktor wurde ein Gerät vom Typ Biotage™ Initiator verwendet.

Bei Aufreinigungen von erfindungsgemäßen Verbindungen per präparativer HPLC nach den oben beschriebenen Methoden, in denen die Elutionsmittel Zusatzstoffe wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Ameisensäure oder Ammoniak enthalten, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Salz-Form, beispielsweise als Trifluoracetat, Formiat oder Ammonium-Salz anfallen, sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausreichend basische beziehungsweise saure Funktionalität enthalten. Ein solches Salz kann durch verschiedene dem Fachmann bekannte Methoden in die entsprechende freie Base beziehungsweise Säure überführt werden. Schwächere Salze können durch Zugabe von etwas Hydrochlorid in die entsprechenden Chloride überführt werden.

Wenn bei den im Folgenden beschriebenen Synthese-Intermediaten und Ausführungsbeispielen der Erfindung eine Verbindung in der Form eines Salzes der korrespondierenden Base beziehungsweise Säure aufgeführt ist, so ist die exakte stöchiometrische Zusammensetzung eines solchen Salzes, wie es nach dem jeweiligen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren erhalten wurde, in der Regel

5 nicht bekannt. Sofern nicht genauer spezifiziert, sind daher Namens- und Strukturformel-Zusätze wie beispielsweise "Hydrochlorid", "Trifluoracetat", "Natrium-Salz" bzw. " x HCl", " x CF₃COOH", " x Na⁺" bei solchen Salzen nicht stöchiometrisch zu verstehen, sondern haben allein deskriptiven Charakter bezüglich der enthaltenen salzbildenden Komponenten.

Sinngemäß gleiches gilt für den Fall, dass Synthese-Intermediate oder Ausführungsbeispiele oder

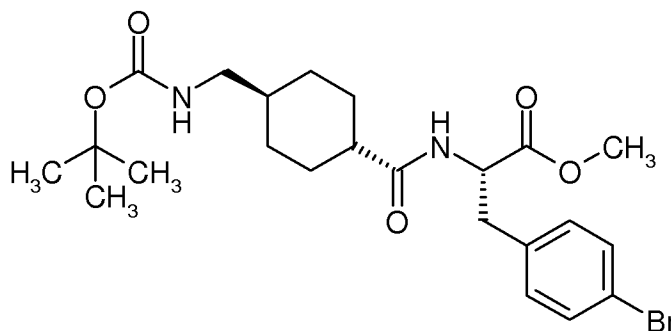
10 Salze hiervon nach den beschriebenen Herstell- und/oder Reinigungsverfahren in Form von Solvaten, wie beispielsweise Hydraten, erhalten wurden, deren stöchiometrische Zusammensetzung (sofern definierter Art) nicht bekannt ist.

Wenn die Ausgangsverbindungen und Beispiele als zentralen Baustein ein L-Phenylalanin-Derivat enthalten, ist das entsprechende Stereozentrum als (S)-Konfiguration beschrieben. Wenn nicht

15 weiter angegeben, wurde nicht überprüft, ob in Einzelfällen bei der Kupplung der L-Phenylalanin-Intermediate mit dem Amin H₂N-R¹ eine teilweise Epimerisierung des Stereozentrums stattfand. Damit kann ein Gemisch der erfindungsgemäßen Verbindungen aus (S)-Enantiomer und (R)-Enantiomer vorliegen. Die Hauptkomponente ist das jeweils abgebildete (S)-Enantiomer.

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A**

Methyl-4-brom-N-[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalaninat



5

Eine Lösung von Methyl-4-brom-L-phenylalaninat (250 g, 874 mmol) und *trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexancarbonsäure (225 g, 874 mmol) in Essigsäureethylester (5012 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (381 ml, 2186 mmol) versetzt. Die Suspension wurde tropfenweise mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 766 ml, 1312 mmol) versetzt und dann 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wässriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, und wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 420 g (97% d. Th.) der Titelverbindung.

15

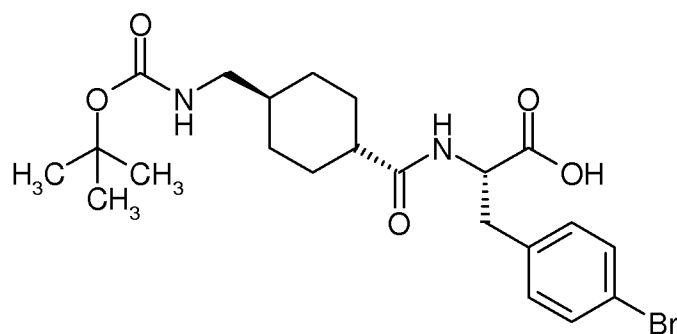
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.68 - 0.92 (m, 2 H), 1.04 - 1.32 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.48 - 1.73 (m, 4 H), 2.03 (m, 1 H), 2.74 (m, 2 H), 2.78 - 2.90 (m, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 4.36 - 4.50 (m, 1 H), 6.72 - 6.85 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺.

20 **Beispiel 2A**

4-Brom-N-[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanin

- 76 -



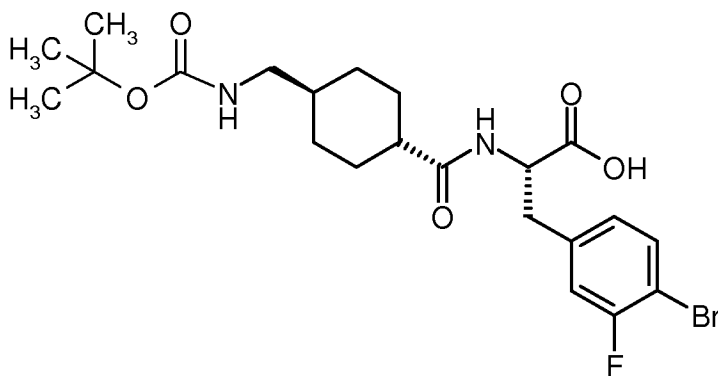
Eine Lösung von Methyl-4-brom-N-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)-cyclohexyl]carbonyl-L-phenylalaninat in Tetrahydrofuran (3000 ml) wurde mit einer Lösung von Lithiumhydroxid (72 g, 3015 mmol) in Wasser (600 ml) versetzt. Die Suspension wurde 16 h bei
 5 RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Salzsäure-Lösung sauer gestellt und mit Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wurde mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 284 g (97% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.71 - 0.90 (m, 2 H), 1.22 (d, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.45 - 1.73
 10 (m, 5 H), 2.03 (m, 1 H), 2.67 - 2.88 (m, 3 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 12.65 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 1.03 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 481 [M-H]⁻.

Beispiel 3A

4-Brom-N-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl-3-fluor-L-
 15 phenylalanin



Eine Lösung von Methyl-4-brom-3-fluor-L-phenylalaninat-Hydrochlorid (569 mg, 1.82 mmol) und *trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methylcyclohexancarbonsäure (562 mg, 2.19 mmol) in

- 77 -

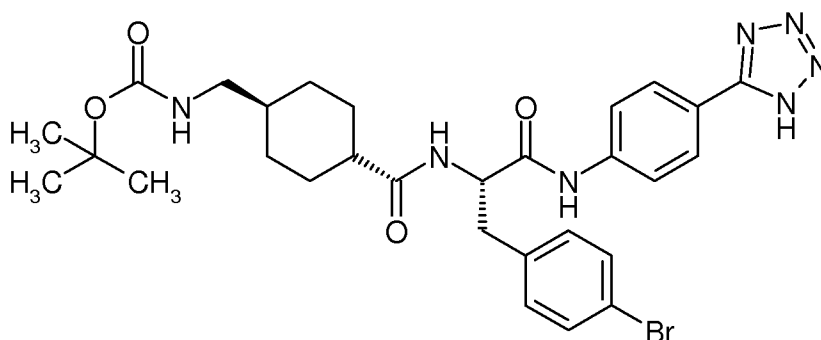
Essigsäureethylester (15 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (0.79 ml, 4.55 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 1.0 ml, 2.19 mmol) sowie bis zur Lösung des Niederschlags mit Dimethylformamid versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester eingerührt, viermal mit Wasser und einmal mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril heiß verrührt, abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde in 28 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von Lithiumhydroxidmonohydrat (472 mg, 11.25 mmol) in Wasser (8 ml) versetzt. Die Suspension wurde 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Salzsäure-Lösung sauer gestellt und mit Essigsäureethylester versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit Wasser und mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mit etwas Diethylether umkristallisiert und anschließend am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1048 mg (quant.) der leicht verunreinigten Titelverbindung über zwei Stufen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.71 - 0.94 (m, 2 H), 1.05 - 1.31 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.47 - 1.56 (m, 1 H), 1.60 - 1.74 (m, 3 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 1.95 - 2.15 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 2.78 - 2.79 (m, 1 H), 2.80 - 2.90 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 3.13 - 3.19 (m, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 1 H), 6.74 - 6.84 (m, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.26 - 7.27 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.97 - 8.06 (m, 1 H), 12.0 (br. s, 1 H), 12.7 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.05 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 499 [M-H]⁻.

Beispiel 4A

4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid



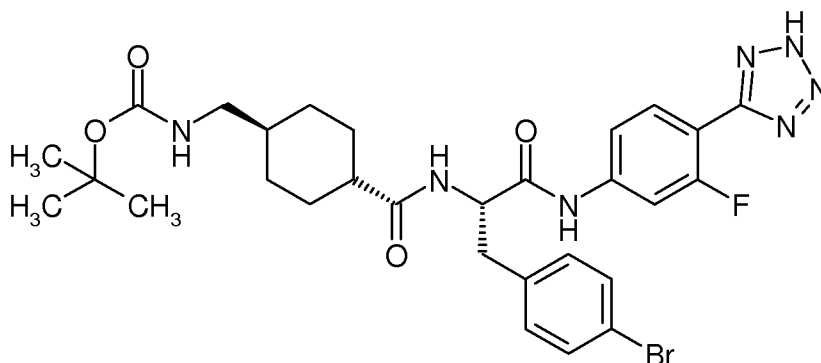
- 78 -

Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (11 g, 22 mmol) und 4-(1*H*-Tetrazol-5-yl)anilin (4 g, 24 mmol) in Dimethylformamid (161 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (9.6 ml, 55 mmol) versetzt. Die Suspension wurde bei 0°C tropfenweise mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 16.9 g, 27 mmol) versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester (13000 ml) eingerührt und dreimal mit Wasser (jeweils 1570 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 11.4 g (78% d. Th.) der Titelverbindung.

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.67 - 0.90 (m, 2 H), 1.24 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.51 - 1.74 (m, 4 H), 2.02 - 2.17 (m, 1 H), 2.71 - 2.79 (m, 2 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 2.99 - 3.06 (m, 1 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 1 H), 4.55 - 4.74 (m, 1 H), 6.01 - 6.02 (m, 1 H), 6.69 - 6.84 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.43 - 7.55 (m, 2 H), 7.64 - 7.76 (m, 2 H), 7.88 - 7.99 (m, 2 H), 8.03 - 8.14 (m, 1 H), 10.25 (s, 1 H).
- 15 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 624 [M-H]⁻.

Beispiel 5A

4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid



- 20 Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (10 g, 20.7 mmol) und 3-Fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)anilin (4.1 g, 22.8 mmol) in Essigsäureethylester (210 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (10.8 ml, 62.1 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Essigsäureethylester, 32.9 g, 52 mmol) versetzt, die Reaktionsmischung
- 25 2 h refluxiert und dann 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und

- 79 -

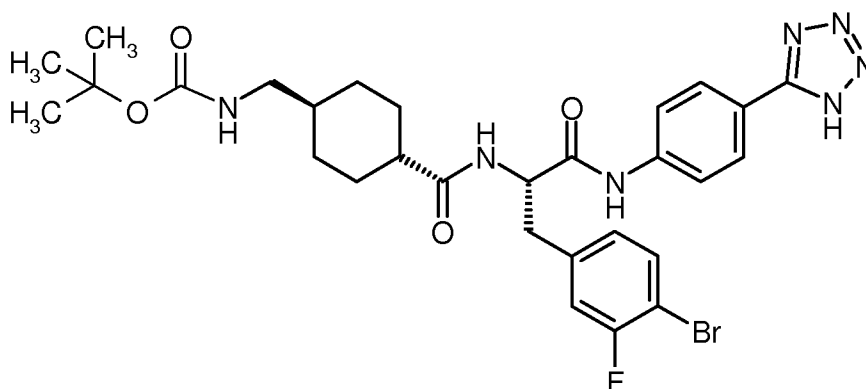
der entstandene Feststoff über eine Fritte abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 3.97g (30% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 (m, 2 H), 1.06 - 1.29 (m, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.46 - 1.74 (m, 4 H), 2.02 - 2.16 (m, 1 H), 2.74 (m, 2 H), 2.87 (dd, 1 H), 3.00 (dd, 1 H), 4.53 - 4.72 (m, 1 H),
 5 6.65 - 6.79 (m, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.39 - 7.56 (m, 3 H), 7.83 (dd, 1 H), 8.00 (t, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 10.61 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 645.3 [M+H]⁺.

Beispiel 6A

4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-3-fluor-N-
 10 [4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid



Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-3-fluor-L-phenylalanin (1.05 g, 2.09 mmol) und 4-(1*H*-Tetrazol-5-yl)anilin (404 mg, 2.51 mmol) in Essigsäureethylester (16 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (0.91 ml, 5.23 mmol) versetzt
 15 und wenige Minuten bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 1.5 ml, 2.51 mmol) versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester eingerührt, dreimal mit Wasser und einmal mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet
 20 und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 1.12 g (72% d. Th., 87% Reinheit) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.74 - 0.93 (m, 2 H), 1.07 - 1.31 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.49 - 1.59 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 3 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 2.70 - 2.78 (m, 2 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 1 H), 6.74 - 6.83 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m,

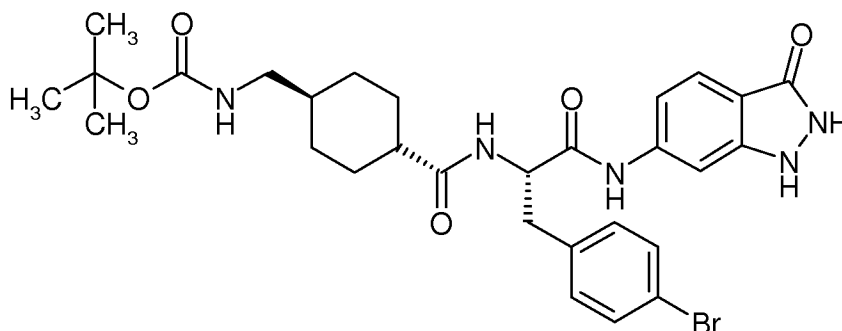
- 80 -

1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.80 (d, 2 H), 8.00 (d2 H), 8.14 - 8.21 (m, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 16.7 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESI_{neg}): $m/z = 642$ [M-H]⁻.

Beispiel 7A

- 5 4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-N-(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-L-phenylalaninamid



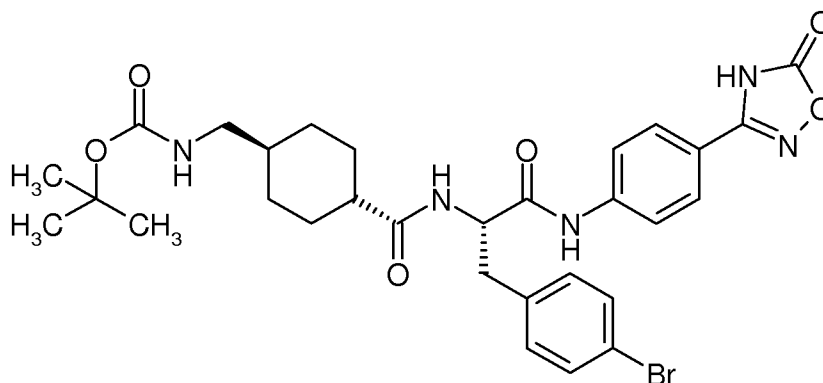
- Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (1500 mg, 3 mmol) und 6-Amino-1,2-dihydro-3*H*-indazol-3-on (555 mg, 24 mmol) in Essigsäureethylester (21 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylethylamin (1.4 ml, 7.8 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 2.2 ml, 3.7 mmol) und bis zur Lösung mit Dimethylformamid versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester eingerührt, zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril ausgerührt und abgesaugt. Der Rückstand wurde zweimal mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.1% TFA). Das Rohprodukt wurde mit Methanol ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 202 mg (11% d. Th.) der Titelverbindung.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.69 - 0.89$ (m, 2 H), 1.04 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.67 (m, 4 H), 2.04 - 2.17 (m, 1 H), 2.75 (m, 3 H), 2.94 - 3.07 (m, 1 H), 4.54 - 4.75 (m, 1 H), 6.68 - 6.83 (m, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.39 - 7.56 (m, 3 H), 7.84 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 11.08 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESI_{pos}): $m/z = 614$ [M+H]⁺.

Beispiel 8A

4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-N-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid



5

Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (1000 mg, 2 mmol) und 3-(4-Aminophenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-on (403 mg, 2 mmol) in Dimethylformamid (15 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (0.9 ml, 5 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 1580 mg, 5 mmol) und bis zur Lösung mit Dimethylformamid versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester (1200 ml) eingerührt, mit Wasser (150 ml) und einmal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 540 mg (38% d. Th., 94% Reinheit) der Titelverbindung.

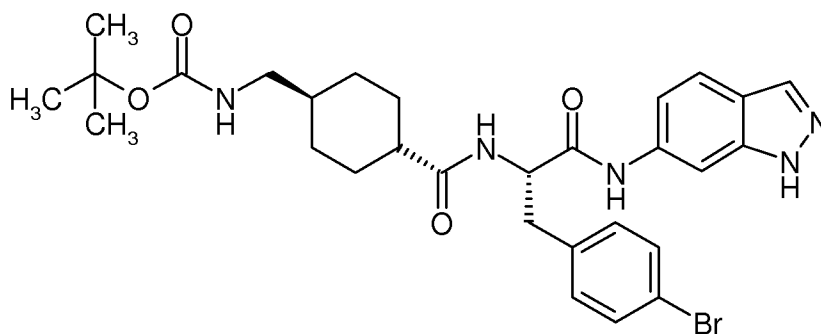
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.68 - 0.98 (m, 2 H), 1.05 - 1.31 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.46 - 1.76 (m, 4 H), 1.98 - 2.15 (m, 1 H), 2.65 - 3.07 (m, 4 H), 4.56 - 4.71 (m, 1 H), 6.71 - 6.83 (m, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.72 - 7.84 (m, 4 H), 8.10 - 8.20 (m, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 12.86 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 640 [M-H]⁻.

Beispiel 9A

4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-N-1*H*-indazol-6-yl-L-phenylalaninamid

- 82 -



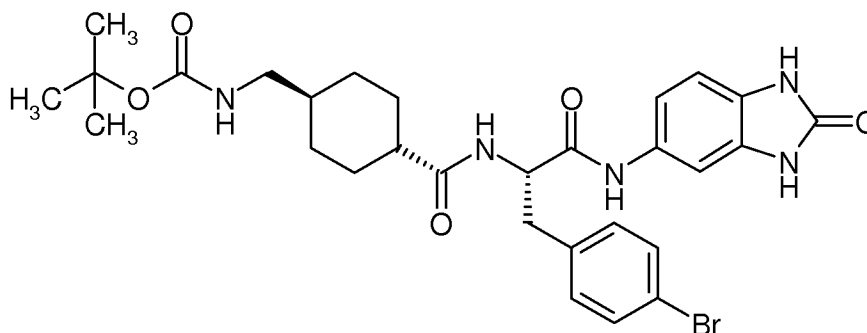
Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl)-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (2000 mg, 4 mmol) und 6-Aminoindazol (606 mg, 5 mmol) in Dimethylformamid (30 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (1.8 ml, 10 mmol) versetzt. Die
 5 Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 3.2 mg, 5 mmol) und bis zur Lösung mit Dimethylformamid versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester (2500 ml) eingerührt, dreimal mit Wasser (300 ml) und einmal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das
 10 Rohprodukt wurde mit Acetonitril ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 1400 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.68 - 0.98 (m, 2 H), 1.05 - 1.31 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.46 - 1.76 (m, 4 H), 1.98 - 2.15 (m, 1 H), 2.65 - 3.07 (m, 4 H), 4.56 - 4.71 (m, 1 H), 6.71 - 6.83 (m, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.72 - 7.84 (m, 4 H), 8.10 - 8.20 (m, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 12.86 (br. s, 1 H).
 15

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 598 [M+H]⁺.

Beispiel 10A

4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)carbonyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)-L-phenylalaninamid



- 83 -

Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]-amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (5000 mg, 10 mmol) und 5-Amino-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (1851 mg, 12 mmol) in Essigsäureethylester (70 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (4.5 ml, 26 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 7898 mg, 12 mmol) und bis zur Lösung mit Dimethylformamid (20 ml) versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester (600 ml) eingerührt, dreimal mit Wasser (300 ml) und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (250 ml) gewaschen. Der Niederschlag in der organischen Phase wurde abfiltriert und mit Essigsäureethylester gewaschen.

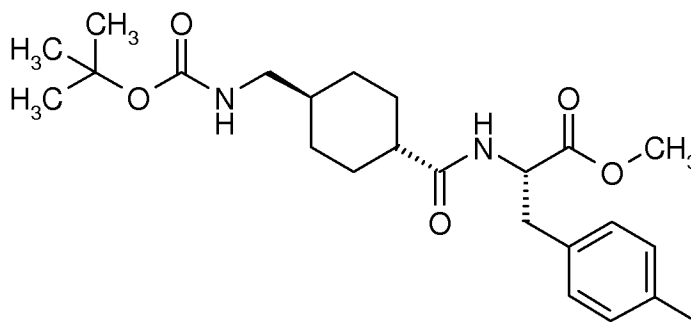
Das Lösungsmittel des Filtrats wurde entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 4021 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.68 - 0.89 (m, 2 H), 1.17 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.66 (m, 4 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.74 (m, 3 H), 2.93 - 3.07 (m, 1 H), 3.98 - 4.09 (dd, 1 H), 4.52 - 4.66 (dd, 1 H), 6.72 - 6.88 (m, 2 H), 7.02 (dd, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.38 - 7.53 (m, 3 H), 8.10 (d, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 10.59 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.00 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 612 [M-H]⁻.

Beispiel 11A

Methyl-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-4-iod-L-phenylalaninat



20

Methyl-4-iod-L-phenylalaninat-Hydrochlorid (5.7 g, 16.7 mmol), *trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]-amino]methyl]cyclohexancarbonsäure (4.4 g, 16.7 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (11.7 ml, 67 mmol) wurden in 90 ml Essigsäureethylester suspendiert. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid (50% in Essigsäureethylester, 26.6 g, 42 mmol) zugetropft, 30 min bei 0°C und über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser gequench und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die

- 84 -

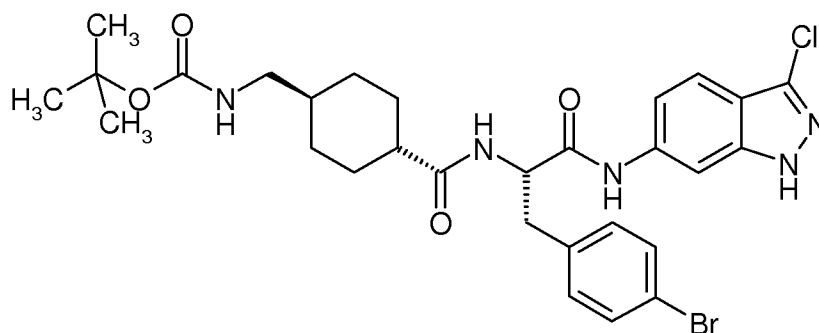
vereinten organischen Phasen wurden einmal mit wässriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und einmal mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 5.6 g (73% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.68 - 0.86 (m, 2 H), 1.02 - 1.27 (m, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H), 1.62 (m, 3 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 2.70 (t, 2 H), 2.79 (dd, 1 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 4.27 - 4.44 (m, 1 H), 6.69 - 6.79 (m, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 8.10 (d, 1 H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 545.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 12A

- 10 4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)-L-phenylalaninamid



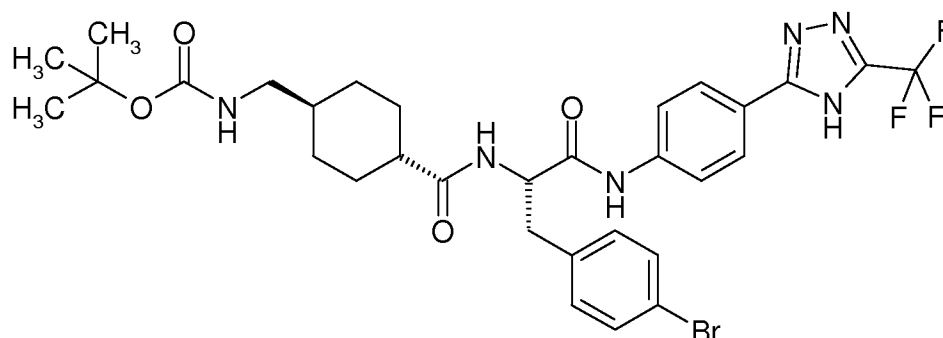
- Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)-cyclohexyl]-carbonyl]-L-phenylalanin (5 g, 10.3 mmol) und 3-Chlor-1*H*-indazol-6-amin (1.9 g, 11.4 mmol) in
 15 Essigsäureethylester (105 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (5.4 ml, 31 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Essigsäureethylester, 16.5 g, 26 mmol) versetzt und 5 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Feststoff über eine Fritte abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2.53 g (39% d. Th.) der
 20 Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.72 - 0.89 (m, 2 H), 1.07 - 1.28 (m, 5 H), 1.30 - 1.40 (m, 13 H), 1.42 - 1.58 (m, 2 H), 1.60 - 1.72 (m, 3 H), 2.01 - 2.14 (m, 1 H), 2.69 - 2.78 (m, 3 H), 2.84 (dd, 1 H), 3.01 (dd, 1 H), 4.59 - 4.74 (m, 1 H), 6.69 - 6.79 (m, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 3 H), 7.57 (d, 1 H), 8.04 - 8.15 (m, 2 H), 10.34 (s, 1 H), 13.08 (s, 1 H).

- 25 LC-MS (Methode 4): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 634.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 13A

4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-{4-[3-(trifluormethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalaninamid



- 5 Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)-cyclohexyl]-carbonyl]-L-phenylalanin (4 g, 8.3 mmol) und 4-[3-(Trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]anilin (2.1 g, 9.1 mmol) in Dimethylformamid (105 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (3.6 ml, 21 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 6.3 g, 10 mmol) versetzt und über Nacht bei RT
- 10 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Feststoff über eine Fritte abgesaugt, mit wenig Diethylether und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2.4 g (42% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.74 - 0.90 (m, 2 H), 1.07 - 1.29 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.51 - 1.59 (m, 1 H), 1.68 (m, 3 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 3.01 (dd, 1 H),

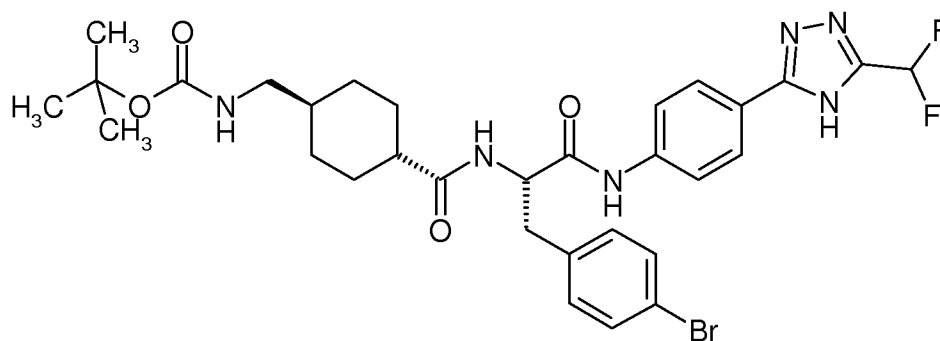
15 4.58 - 4.70 (m, 1 H), 6.75 - 6.83 (m, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.78 (d, 2 H), 7.99 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 10.43 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 695.1 [M+H]⁺.

Beispiel 14A

- 4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-{4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalaninamid
- 20

- 86 -



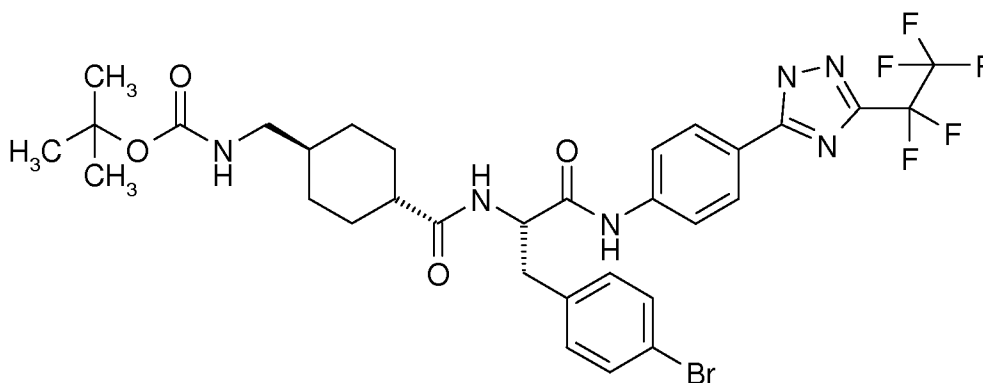
Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (1.82 g, 3.8 mmol) und 4-[3-(Difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]aniline (872 mg, 4.15 mmol) in Dimethylformamid (27 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylethylamin (1.64 ml, 9.4 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 2.9 g, 4.5 mmol) versetzt und 96 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Feststoff über eine Fritte abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1.5 g (58% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 (d, 2 H), 1.08 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.55 (m, 1 H), 1.68 (m, 3 H), 2.00 - 2.18 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 3.01 (dd, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 6.79 (t, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.76 (d, 2 H), 7.97 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 14.82 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 1.13 min; MS (ESIpos): *m/z* = 677.1 [M+H]⁺.

15 **Beispiel 15A**

4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-{4-[3-(pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalaninamid



- 87 -

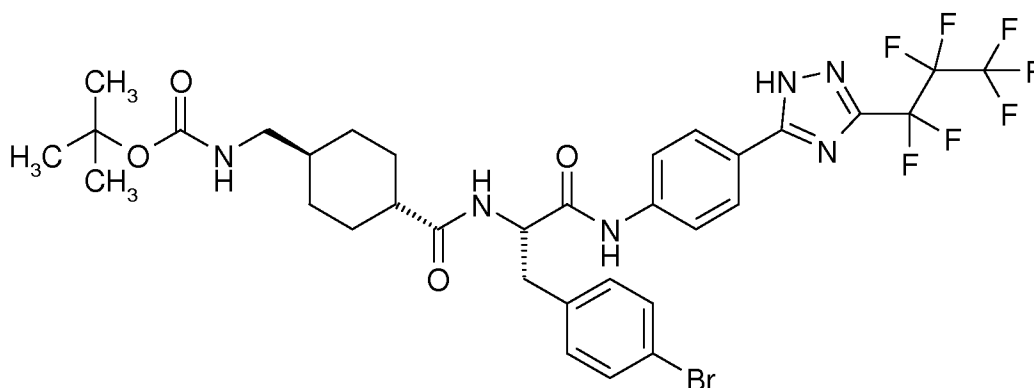
Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (752 mg, 1.6 mmol) und 4-[3-(Pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]anilin (476 mg, 1.7 mmol) in Dimethylformamid (11 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (0.68 ml, 3.9 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 1.2 g, 1.9 mmol) versetzt und 96 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Feststoff über eine Fritte abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 632 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 (m, 2 H), 1.05 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.55 (d, 1 H), 1.68 (m, 3 H), 2.02 - 2.16 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 3.02 (dd, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 6.79 (t, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.78 (d, 2 H), 7.99 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 15.28 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 745.1 [M+H]⁺.

Beispiel 16A

4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-{4-[3-(heptafluorpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalaninamid



Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (943 mg, 1.95 mmol) und 4-[3-(Heptafluorpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]anilin (704 mg, 2.1 mmol) in Dimethylformamid (14 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (0.85 ml, 4.95 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid, 1.5 g, 2.34 mmol) versetzt und 96 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und der entstandene Feststoff über eine Fritte abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 952 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung.

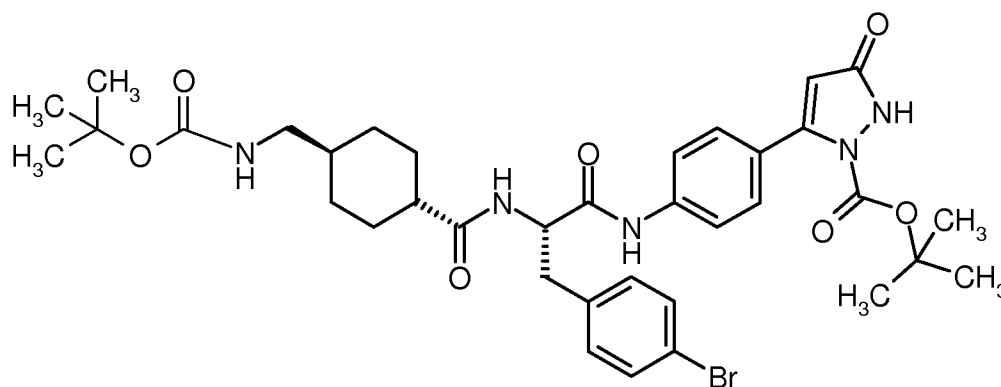
- 88 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 (m, 2 H), 1.08 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.50 - 1.59 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 3 H), 2.01 - 2.19 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 3.01 (dd, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 6.71 - 6.87 (m, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.78 (d, 2 H), 7.99 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 15.30 (br. s., 1 H).

- 5 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 795.2 [M+H]⁺.

Beispiel 17A

tert-Butyl-5-[4-({4-brom-N-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanyl}amino)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboxylat



- 10 Eine Lösung von 134 mg (0.28 mmol) 4-Brom-N-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl}-cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanin und 101 mg (0.33 mmol, 90% Reinheit) *tert*-Butyl-5-(4-aminophenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboxylat in 2 ml Essigsäureethylester wurde mit 0.12 ml (0.69 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Die Suspension wurde mit einer 0.19 ml (0.33 mmol) 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung
15 (50% in Dimethylformamid) und bis zur Lösung mit Dimethylformamid versetzt und dann 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Essigsäureethylester eingerührt, dreimal mit Wasser und einmal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde in etwas Methanol gelöst und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1%
20 TFA (Gradient)). Man erhielt 134 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung.

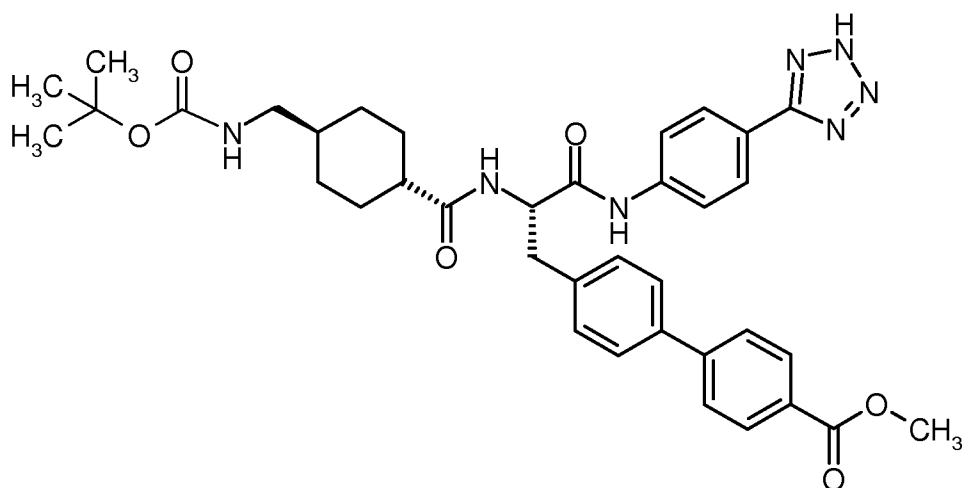
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.73 - 0.91 (m, 2 H), 1.06 - 1.32 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.45 - 1.59 (m, 10 H), 1.60 - 1.73 (m, 3 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 2.70 - 2.78 (m, 2 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 2.96 - 3.07 (m, 1 H), 4.59 - 4.69 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 6.74 - 6.83 (m, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.62 - 7.73 (m, 4 H), 8.13 (d, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 12.95 (s, 1 H).

- 89 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.26$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 738$ [M-H]⁻.

Beispiel 18A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]biphenyl-4-carboxylat



5

2000 mg (3.19 mmol) 4-Brom-N- α -[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)-cyclohexyl]carbonyl]-N-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid und 689 mg (3.81 mmol) 4-Methoxycarbonylphenylboronsäure wurden in 32 ml 1,2-Dimethoxyethan aufgenommen. Nach der Zugabe von 130 mg (0.16 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-

10 palladium(II)chlorid und 3.2 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde das Reaktionsgemisch für 2 h unter Rückfluß gerührt und anschließend eingengt. Der Rückstand wurde in Acetonitril aufgenommen, aufgeköcht und heiß durch einen Milliporespritzenfilter filtriert. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der Niederschlag abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 753 mg (34% d. Th.) der

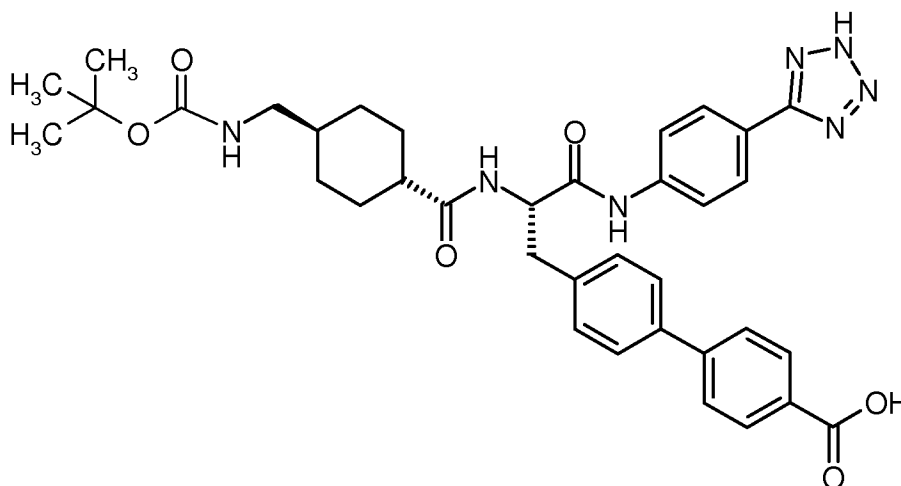
15 Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.74 - 0.91$ (m, 2 H), $1.08 - 1.30$ (m, 3 H), 1.36 (s, 9 H), $1.50 - 1.76$ (m, 4 H), $2.06 - 2.17$ (m, 1 H), $2.70 - 2.78$ (m, 2 H), $2.88 - 3.00$ (m, 1 H), $3.06 - 3.16$ (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), $4.66 - 4.77$ (m, 1 H), $6.73 - 6.84$ (m, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.69 (d, 2 H), $7.77 - 7.87$ (m, 4 H), $7.95 - 8.06$ (m, 4 H), 8.20 (d, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 16.7 (br. s, 1 H).

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 680$ [M-H]⁻.

Beispiel 19A

4'-[(2S)-2-{{(trans-4-{{(tert-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl}amino}-3-oxo-3-{{4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl}amino}propyl]biphenyl-4-carbonsäure



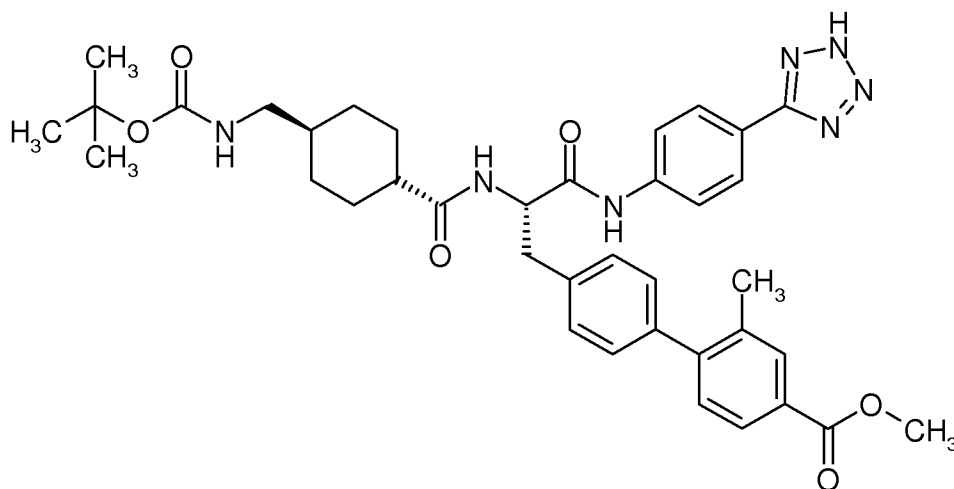
- 5 710 mg (1.04 mmol) Methyl-4'-[(2S)-2-{{(trans-4-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}-cyclohexyl)carbonyl}amino}-3-oxo-3-{{4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl}amino}propyl]biphenyl-4-carboxylat wurden in 35 ml Tetrahydrofuran vorgelegt, mit 218 mg (5.21 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat versetzt in 9 ml Wasser versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Salzsäure sauer gestellt. Nach der Zugabe von Essigsäureethylester wurden die
- 10 Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser sowie wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Man erhielt 437 mg (61% d. Th.) der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.74 - 0.92 (m, 2 H), 1.08 - 1.31 (m, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.50 - 1.76 (m, 4 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.70 - 2.80 (m, 2 H), 2.89 - 2.99 (m, 1 H), 3.06 - 3.15 (m, 1 H),
- 15 4.67 - 4.78 (m, 1 H), 6.74 - 6.81 (m, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.68 (d, 2 H), 7.80 (dd, 4 H), 7.94 - 8.05 (m, 4 H), 8.19 (d, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 13.0 (br. s, 1 H), 16.7 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.97 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 666 [M-H]⁻.

Beispiel 20A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



- 5 Eine Lösung von 4-Brom-N- α -[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)-cyclohexyl]carbonyl]-N-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (5000 mg, 7.98 mmol), 2-Methyl-4-methoxycarbonylphenylboronsäurepinacolester (4407 mg, 16.0 mmol), und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (922 mg, 0.80 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (60 ml) und Ethanol (25 ml) wurde mit 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung (15 ml) versetzt und 16 h bei
- 10 100°C erhitzt. Es wurden 2-Methyl-4-methoxycarbonylphenylboronsäurepinacolester (1102 mg, 4.0 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (461 mg, 0.40 mmol) zugegeben und 4 h bei 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur filtriert, das Filtrat wurde mit 1N Salzsäure Lösung auf pH 1 eingestellt und auf Kieselgel gezogen. Die Mischung wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1, dann
- 15 Essigsäureethylester/Ethanol 1:1, dann Ethanol) und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 5560 mg (90% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung.

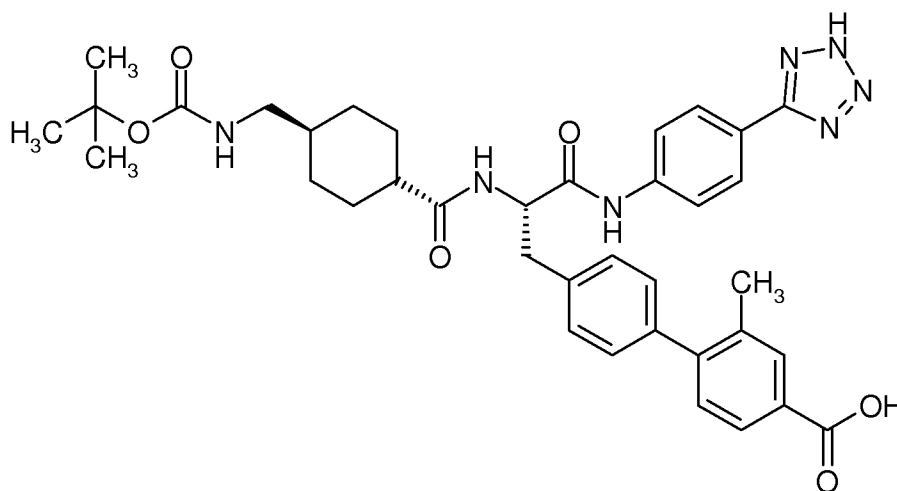
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.72 - 0.91 (m, 2 H), 1.09 - 1.28 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.45 - 1.77 (m, 5 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.89 (m, 1 H), 3.08 - 3.16 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 6.72 - 6.84 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.51 - 7.66 (m, 2 H),

20 7.75 (d, 2 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.97 (d, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 10.36 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 697 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 21A

4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



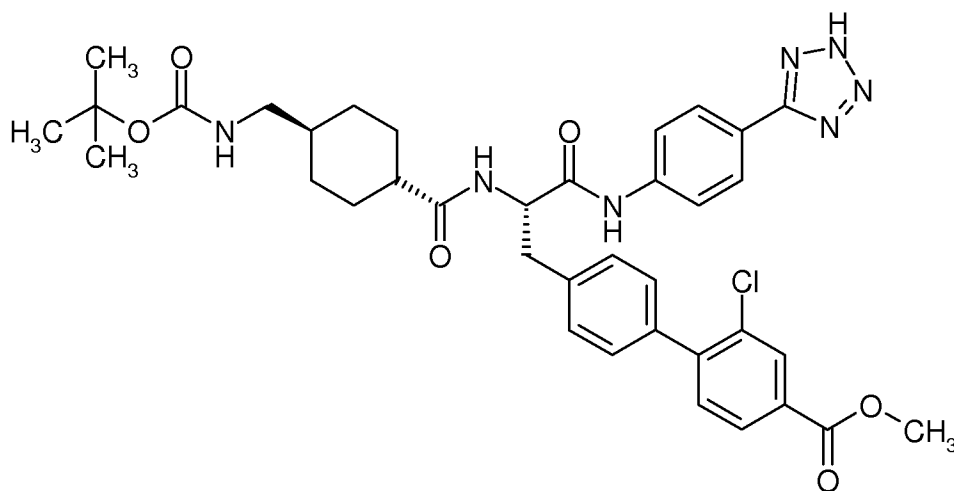
- 5 Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat (3440 mg, 4.4 mmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch (Tetrahydrofuran/Wasser 3:1, 120 ml) vorgelegt und mit Lithiumhydroxidmonohydrat (1826 mg, 43 mmol) versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde zu zweidrittel entfernt und die Lösung mit 1N Salzsäure-Lösung auf pH 4
10 gestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen und am Vakuum getrocknet. Man erhielt 2951 mg (94% d. Th., 94% Reinheit) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.73 - 0.89 (m, 2 H), 1.24 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.66 (m, 5 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 4.69 - 4.82 (m, 1 H), 6.71 - 6.80 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.50 - 7.68 (m, 1 H), 7.73 - 7.89 (m, 4 H),
15 7.98 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 10.37 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 680 [M-H]⁻.

Beispiel 22A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carboxylat



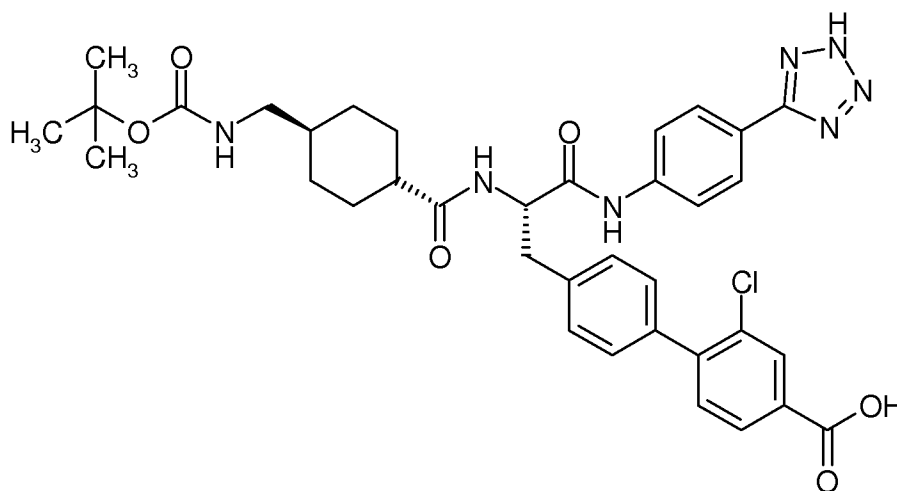
- 5 Eine Lösung von 4-Brom-N-*alpha*-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)-cyclohexyl]carbonyl]-N-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (2350 mg, 3.75 mmol), 2-Chlor-4-(methoxycarbonyl)phenylboronsäure (1608 mg, 7.5 mmol), und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (433 mg, 0.38 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (20 ml) und Ethanol (12 ml) wurde mit 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung (8 ml) versetzt und 4 h bei
- 10 100°C erhitzt. Daraufhin wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur filtriert, das Filtrat wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 1152 mg (36% d. Th., 84% Reinheit) der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.66 - 0.92 (m, 2 H), 1.06 - 1.26 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.47 - 1.77 (m, 4 H), 2.01 - 2.19 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 2.86 - 3.02 (m, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.64 - 4.85 (m, 1 H), 6.71 - 6.91 (m, 1 H), 7.42 (m, 5 H), 7.78 - 7.88 (m, 2 H), 7.93 - 8.10 (m, 4 H), 8.14 - 8.34 (d, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 16.73 (br. s, 1 H).
- 15

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 716 [M+H]⁺.

Beispiel 23A

4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure



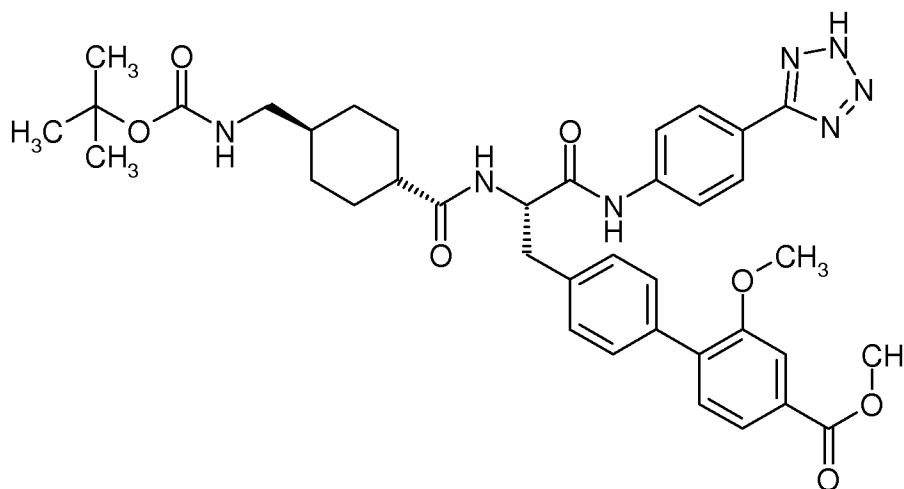
- 5 Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carboxylat (1150 mg, 1,4 mmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch (Tetrahydrofuran/Wasser 3:1, 14 ml) vorgelegt und mit Lithiumhydroxidmonohydrat (573 mg, 14 mmol) versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt (150 ml) und die Lösung mit 1N Salzsäure-Lösung
10 auf pH 4 gestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen und am Vakuum getrocknet. Man erhielt 1051 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.66 - 0.92 (m, 2 H), 1.05 - 1.30 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.51 - 1.76 (m, 4 H), 1.93 - 2.13 (m, 1 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 2.83 - 2.98 (m, 1 H), 3.04 - 3.19 (m, 1 H), 4.66 - 4.83 (m, 1 H), 6.69 - 6.86 (m, 1 H), 7.41 (m, 4 H), 7.50 (d, 1 H), 7.82 (d, 2 H), 7.94 (d, 1 H),
15 8.00 (d, 3 H), 8.14 - 8.28 (m, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 13.33 (br. s, 1 H), 16.72 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.99 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 700 [M-H]⁻.

Beispiel 24A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methoxybiphenyl-4-carboxylat



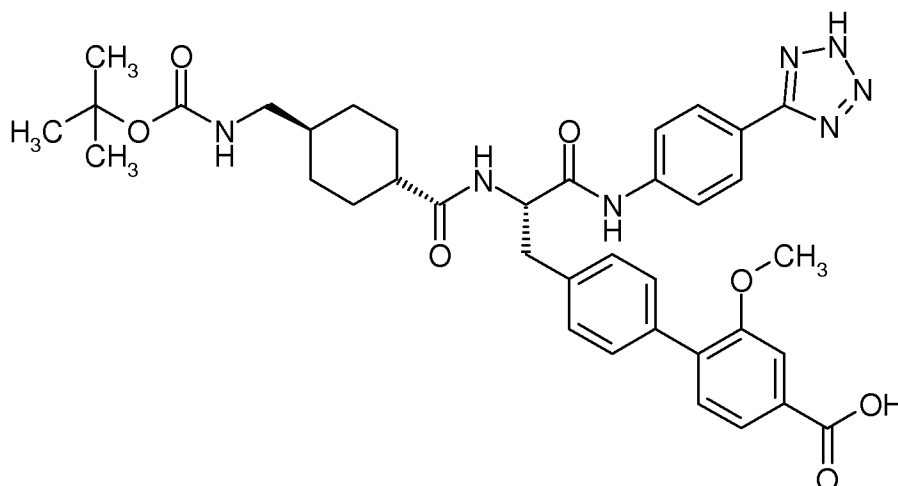
- 5 Bis(pinacolato)diboran (1.82 g, 7.2 mmol), 4-Brom-3-methoxy-methylbenzoat (1.64 g, 6.7 mmol) und Kaliumacetat (1.41 g, 14,4 mmol) wurden in 37.5 ml Toluol vorgelegt, mit Argon gespült und mit [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)-ferrocen]-Dichlorpalladium-Dichlormethan-Komplex (196 mg, 0.24 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 110°C gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-[4-
- 10 (2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (3000 mg, 4.8 mmol), wässriger Natriumcarbonat-Lösung (1 g Natriumcarbonat in 4.8 ml Wasser, 9.6 mmol), [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)-ferrocen]-Dichlorpalladium-Dichlormethan-Komplex (121 mg, 0.15 mmol) und Ethanol (15 ml). Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei 100°C und über Nacht bei RT gerührt, dann über Kieselgur filtriert, auf Kieselgel aufgezogen und chromatographisch mittels Kieselgel Flash-
- 15 Chromatographie gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereint und im Vakuum eingengt. Man erhielt 5.1 g (94% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 712.4$ $[M+H]^+$.

Beispiel 25A

- 4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-
- 20 [[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methoxybiphenyl-4-carbonsäure

- 96 -

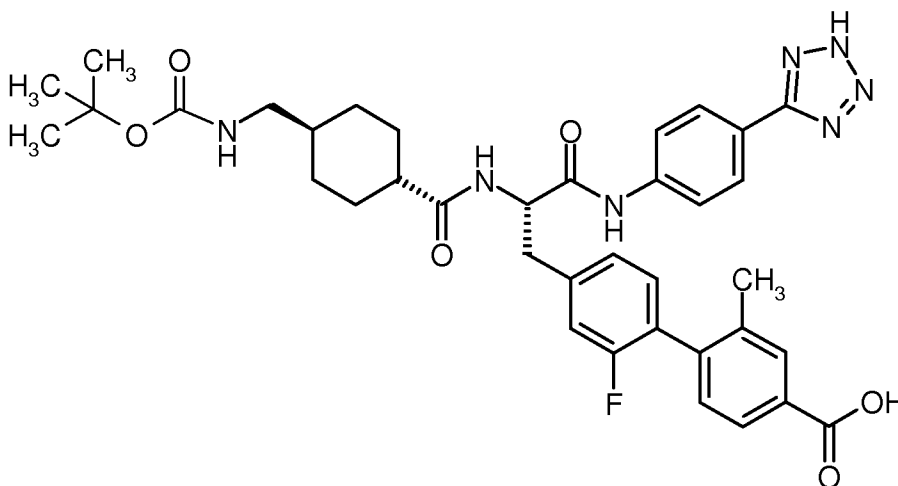


Methyl-4'-[(2S)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]-amino-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methoxybiphenyl-4-carboxylat (2.5 g, 2.2 mmol) wurde in Tetrahydrofuran/Wasser 3/1 (60 ml) gelöst, mit Lithiumhydroxidmonohydrat (913 mg, 21.8 mmol) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Dann wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und mit 1N Salzsäure auf pH 5-6 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 907 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 698.3$ $[M+H]^+$.

Beispiel 26A

4'-[(2S)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2'-fluor-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



- 97 -

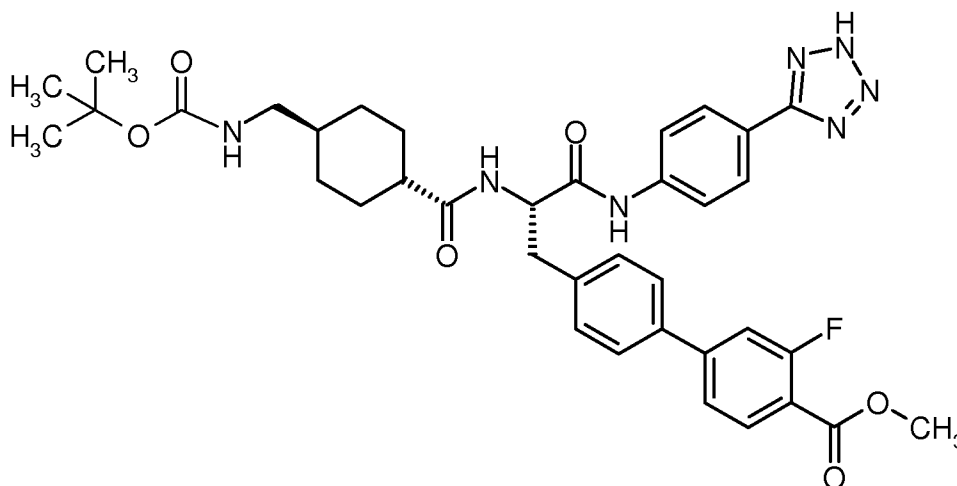
400 mg (0.62 mmol) 4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)-cyclohexyl]carbonyl]-3-fluor-N-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid und 72 mg (0.06 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) wurden unter Argon in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von 514
5 mg (1.86 mmol) Methyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat in 2 ml Ethanol zugetropft und weitere 10 min bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 5 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde 5 min bei RT und 3 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenig Methanol versetzt, über einen Milliporespritzenfilter filtriert und zweimal mittels präparativer HPLC (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient))
10 getrennt. Man erhielt 30 mg (7% d. Th., 87% Reinheit) der Titelverbindung sowie 139 mg des Ester-Zwischenproduktes, welches in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst wurde. Zur Lösung wurden 40 mg (0.96 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 1.2 ml Wasser hinzugefügt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester und mit 1N Salzsäure bis pH 4 versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser und mit wässriger
15 gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 103 mg (24% d. Th.) der Titelverbindung über zwei Stufen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.75 - 0.91 (m, 2 H), 1.06 - 1.31 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.49 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.74 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 4 H), 2.70 - 2.79 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 4.71 - 4.82 (m, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 3 H), 7.82 (d, 3 H),
20 7.86 - 7.91 (m, 1 H), 8.00 (d, 2 H), 8.18 - 8.27 (m, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 13.0 (br. s, 1 H), 16.7 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.01 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 698 [M-H]⁻.

Beispiel 27A

Methyl-4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-fluoribiphenyl-4-carboxylat



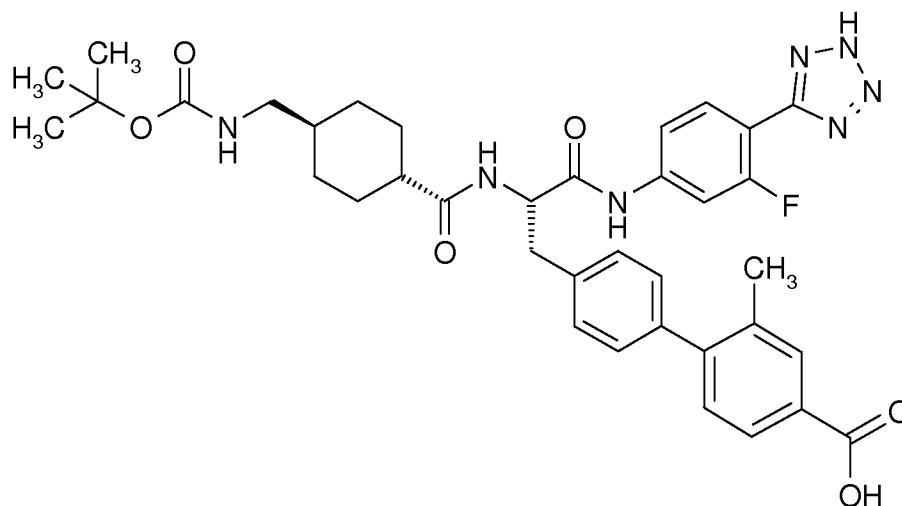
- 5 2000 mg (3.19 mmol) 4-Brom-N-*alpha*-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid und 369 mg (0.32 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) wurden unter Argon in 31 ml 1,2-Dimethoxyethan aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von 1264 mg (6.38 mmol) 3-Fluor-4-methoxycarbonylphenylboronsäure in 10.5 ml
- 10 Ethanol zugetropft und weitere 10 min bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 26 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde 5 min bei RT und 3 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur filtriert. Der Rückstand wurde zunächst mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gradient) und dann mittels präparativer HPLC (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)) getrennt. Man erhielt 8
- 15 mg (0.3% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 698$ [M-H]⁻.

Beispiel 28A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure

- 99 -

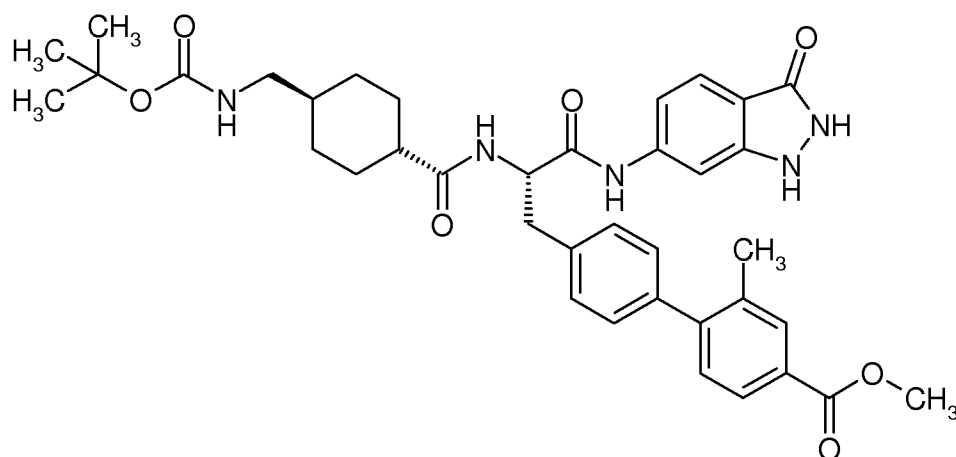


- 4.39 g (6.8 mmol) Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]-N-[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid, 787 mg (0.68 mmol) Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 1.84 g (10.2 mmol) 4-(Dihydroxyboryl)-3-methylbenzoesäure und 2.2 g (20.4 mmol) Natriumcarbonat wurden in 61 ml Dimethylsulfoxid und 10 ml Wasser aufgenommen. Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei 110°C in der Mikrowelle gerührt. Anschließend wurde mit reichlich Acetonitril versetzt und der Niederschlag via Fritte abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 4.7 g (quant.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 700.3$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 29A**

Methyl-4'-{(2*S*)-2-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



- 100 -

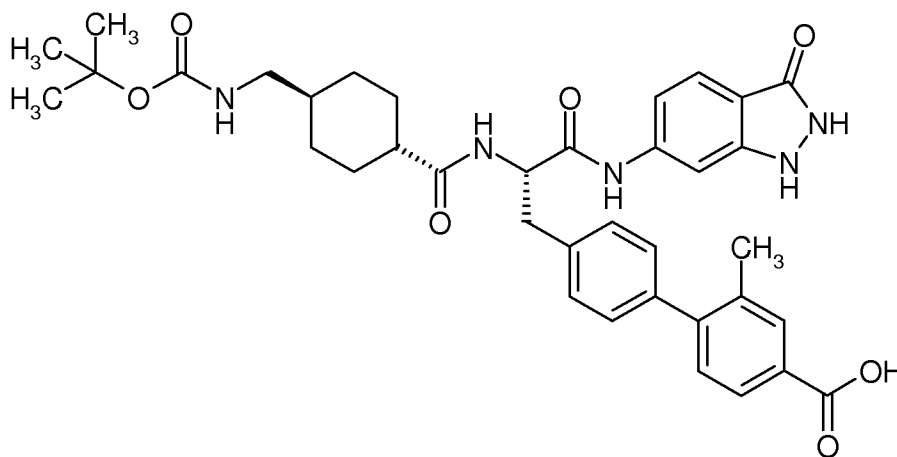
In zwei analogen Ansätzen wurden je 500 mg (0.76 mmol) *N*- α -[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-4-iod-*N*-(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-*L*-phenylalaninamid, 123 mg (0.15 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 367 mg (1.22 mmol) [4-(Methoxycarbonyl)-2-methylphenyl]boronsäure in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan sowie 4 ml Ethanol aufgenommen. Nach der Zugabe von 2 ml 2*N* wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurden die Reaktionsgemische jeweils für 30 min bei 100°C in der Mikrowelle bestrahlt, über Kieselgur filtriert und die vereinigten Filtrate mittels Säulenchromatographie über Kieselgel getrennt (Laufmittel: Essigsäureethylester → Essigsäureethylester/Methanol 1:1) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand mit Acetonitril verrührt. Man erhielt 971 mg (69% d. Th., 86% Reinheit) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.68 - 0.91 (m, 2 H), 1.03 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.57 - 1.72 (m, 3 H), 2.01 - 2.16 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.69 - 2.80 (m, 2 H), 2.86 - 2.96 (m, 1 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 6.73 - 6.87 (m, 2 H), 6.95 - 7.06 (m, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 10.44 - 10.64 (m, 2 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 1.06 min; MS (ESIpos): *m/z* = 684 [M+H]⁺.

Beispiel 30A

4'-{(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



915 mg (1.15 mmol, 86% Reinheit) Methyl-4'-{(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carboxylat wurden in 12 ml Tetrahydrofuran und 4 ml Wasser

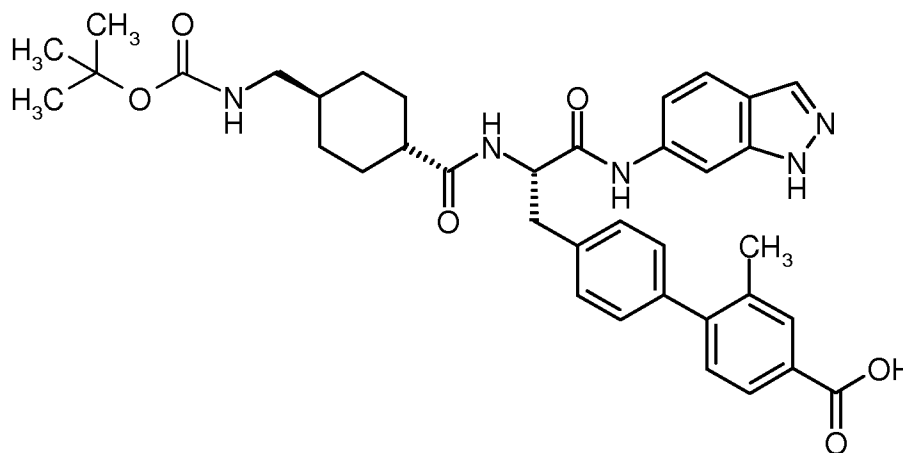
- 101 -

aufgenommen, mit 483 mg (11.51 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser und mit 1N Salzsäure bis pH 4 versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Wasser gewaschen und anschließend am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 798 mg (89% d. Th., 86% Reinheit) der Titelverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.68 - 0.92 (m, 2 H), 1.03 - 1.30 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.58 - 1.73 (m, 3 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.68 - 2.80 (m, 2 H), 2.85 - 2.97 (m, 1 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 4.64 - 4.75 (m, 1 H), 6.70 - 6.89 (m, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 1 H), 7.22 - 7.63 (m, 4 H), 7.75 - 7.89 (m, 2 H), 8.04 - 8.15 (m, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H), 12.9 (br. s, 1 H).
- 10 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 670 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 31A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



- 15 In sechs analogen Ansätzen wurden jeweils 565 mg (0.94 mmol) 4-Brom-N- α -[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-1*H*-indazol-6-yl-*L*-phenylalaninamid, 69 mg (0.09 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid und 573 mg (2.08 mmol) 2-Methyl-4-methoxycarbonylphenylboronsäure in 8 ml 1,2-Dimethoxyethan sowie 3 ml Ethanol aufgenommen. Nach der Zugabe von je 2.5 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung
- 20 wurden die Reaktionsgemische für 1 h bei 120°C in der Mikrowelle bestrahlt, anschließend über Kieselgur filtriert und die vereinigten Filtrate mittels Säulenchromatographie über Kieselgel getrennt (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1 $\rightarrow$ 100% Essigsäureethylester). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt. Der Rückstand wurde in 90 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Wasser aufgenommen, mit 1.57 g (37.44 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat versetzt und 16 h bei RT

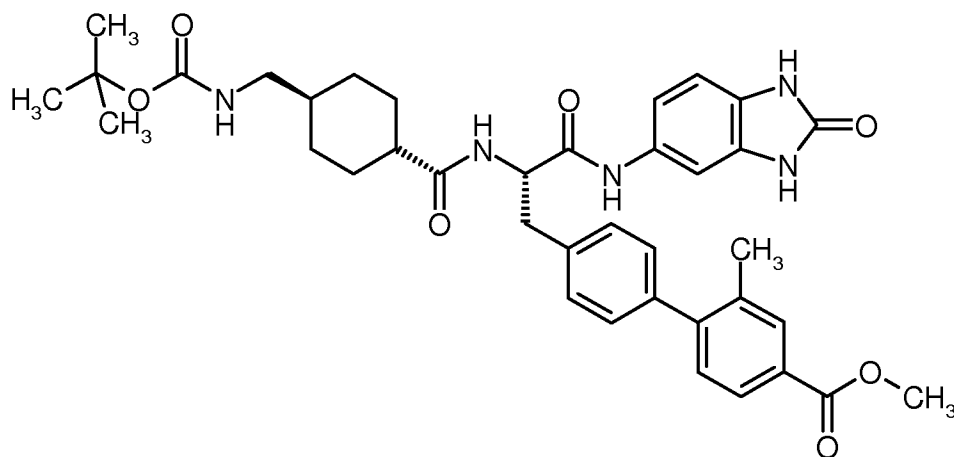
- 102 -

gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde zu zwei Dritteln entfernt und das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan und 1N Salzsäure bis pH 4 versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Dichlormethan und Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man 2.20 g (58% d. Th.) der Titelverbindung über zwei Stufen.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.73 - 0.91 (m, 2 H), 1.06 - 1.31 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.48 - 1.73 (m, 4 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 3.07 - 3.16 (m, 1 H), 4.71 - 4.82 (m, 1 H), 6.74 - 6.82 (m, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 2 H), 10.26 (s, 1 H), 12.9 (br. s, 2 H).
- 10 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 32A

Methyl-4'-{ (2*S*)-2-{ [(*trans*-4-{ [(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino }-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl }-2-methylbiphenyl-4-carboxylat

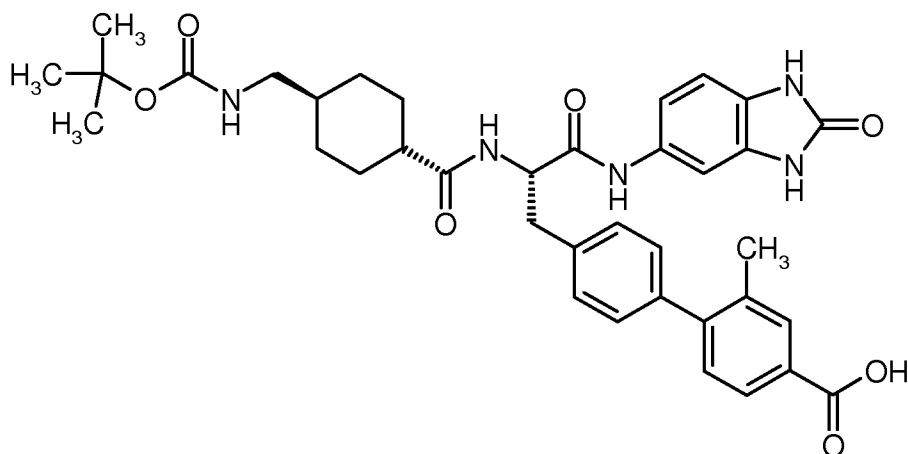


- 15 5000 mg (8.4 mmol) 4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-{ [(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl }-cyclohexyl)carbonyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)-L-phenylalaninamid, 3505 mg (12.7 mmol) Methyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat und 619 mg (0.84 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid wurden in 50 ml 1,2-Dimethoxyethan und 30 ml Ethanol aufgenommen. Nach der Zugabe von 10 ml 2N wässriger
- 20 Natriumcarbonat-Lösung wurde 8 h unter Rückfluß gerührt. Die Salze wurden abfiltriert und mit 1,2-Dimethoxyethan gewaschen. Der Nutschkuchen wurde mit 30 ml Wasser versetzt und 2 min im Ultraschallbad geschwenkt. Die Suspension wurde filtriert, der Rückstand mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. 2498 mg (39% d. Th., 89% Reinheit) der Titelverbindung wurden erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 684$ $[M+H]^+$

Beispiel 33A

4'-{(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



5

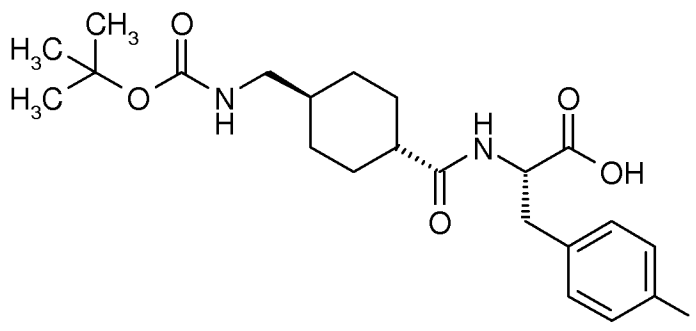
Eine Lösung von 2490 mg (3,2 mmol) Methyl-4'-{(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 40 ml Tetrahydrofuran/ Wasser (3:1) wurde mit 688 mg (17 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt, das Tetrahydrofuran zu circa 60% entfernt, anschließend mit 1N Salzsäure-Lösung sauer gestellt. Der entstandene Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2402 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung.

10

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; MS (ESI_{neg}): $m/z = 668$ $[M-H]^-$.

Beispiel 34A

15 N-[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-4-iod-L-phenylalanin



- 104 -

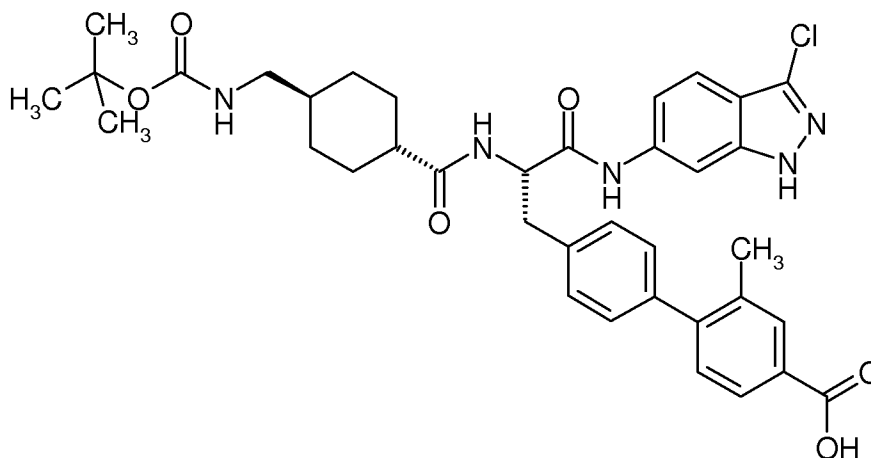
Methyl-4-iod-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalaninat (3.8 g, 7.0 mmol) wurde in 55 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 5.3 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Man ließ auf RT kommen und rührte über Nacht bei RT. Anschließend wurde das Tetrahydrofuran abgezogen und die wässrige Phase zweimal mit *tert*-Butylmethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann mit 1N Salzsäure auf pH 3 eingestellt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase eingengt. Der Rückstand aus der organischen Phase wurde mit dem Feststoff zusammengefasst und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 3.8 g (100% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.72 - 0.85 (m, 2 H), 1.08 - 1.27 (m, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 1.63 (m, 4 H), 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 2.70 (t, 2 H), 2.83 (dd, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 6.69 - 6.75 (m, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 7.47 (d, 2 H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 531.1 [M+H]⁺.

Beispiel 35A

4'-{(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure

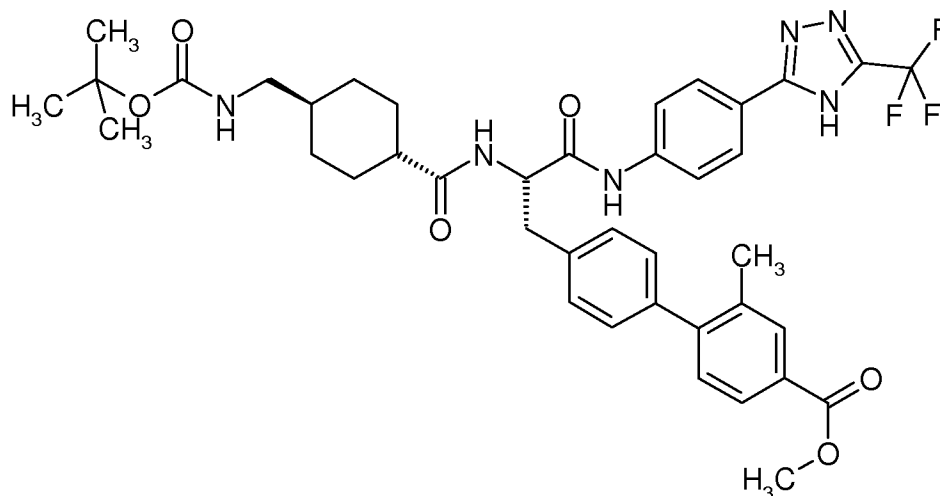


500 mg (0.79 mmol) 4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl]-cyclohexyl)carbonyl]-N-(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)-L-phenylalaninamid, 91 mg (0.079 mmol) Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 311 mg (1.2 mmol) 4-(Dihydroxyboryl)-3-methylbenzoesäure und 251 mg (2.3 mmol) Natriumcarbonat wurden in 6 ml Dimethylsulfoxid und 1.2 ml Wasser aufgenommen. Die Reaktionsmischung wurde 90 min bei 110°C in der Mikrowelle gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 686.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 36A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-({4-[3-(trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



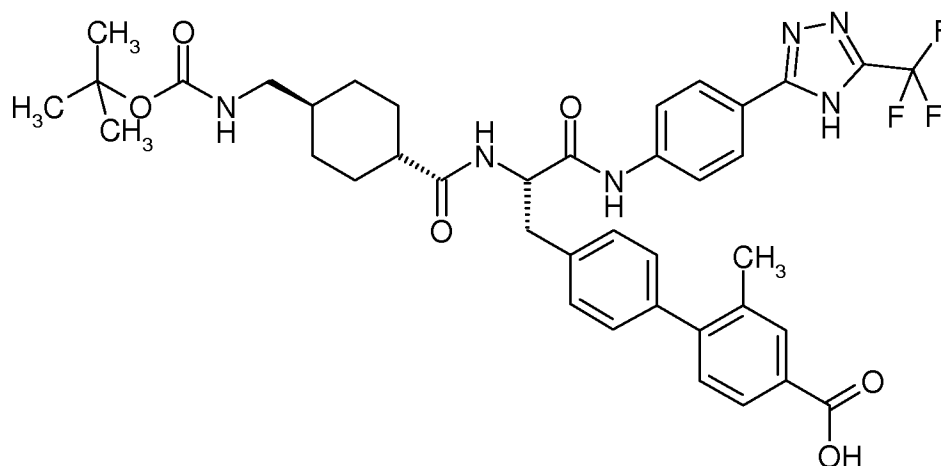
1670 mg (1.85 mmol, 77% Reinheit) 4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-{4-[3-(trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalaninamid, 768 mg (2.78 mmol) Methyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat und 215 mg (0.185 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) wurden in 14 ml 1,2-Dimethoxyethan und 6 ml Ethanol aufgenommen. Nach der Zugabe von 3.4 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde 5 h unter Rückfluß und 48 h bei RT gerührt. Die Salze wurden über Kieselgur abfiltriert und mit 1,2-Dimethoxyethan gewaschen. Das Filtrat wurde mit 1N Salzsäure-Lösung auf pH 6 eingestellt, auf Kieselgel aufgezogen und chromatographisch via Kieselgel gereinigt (Gradient Cyclohexan/Essigsäureethylester 3/1 bis 1/1). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt. Man erhielt 1.16 g (67% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 763.4$ $[M+H]^+$

Beispiel 37A

4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-({4-[3-(trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure

- 106 -

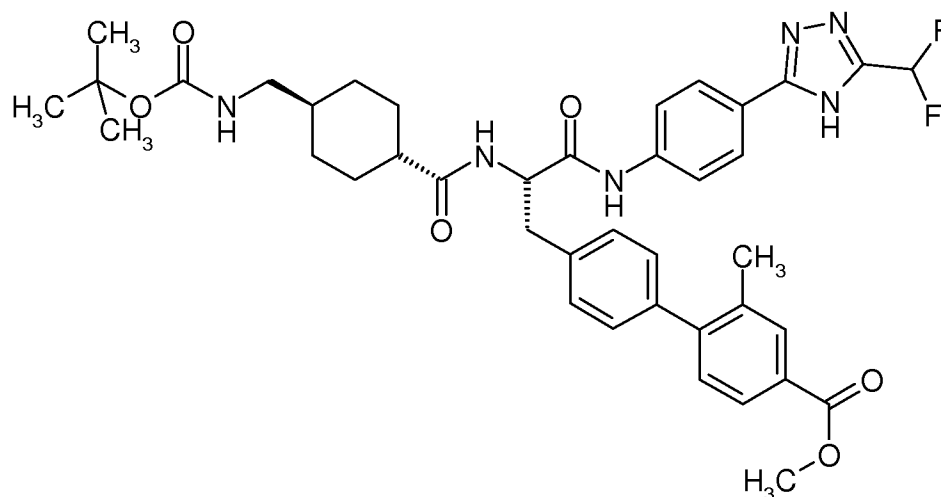


- Eine Lösung von 1150 mg (1.23 mmol) Methyl-4'-[(2S)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-({4-[3-(trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 30 ml Tetrahydrofuran/Wasser (3:1) wurde mit 519 mg (12.3 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt, das Tetrahydrofuran zu circa 60% entfernt, anschließend mit 1N Salzsäure-Lösung sauer gestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 848 mg (81% d. Th., 85% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 749.3$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 38A**

Methyl-4'-[(2S)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



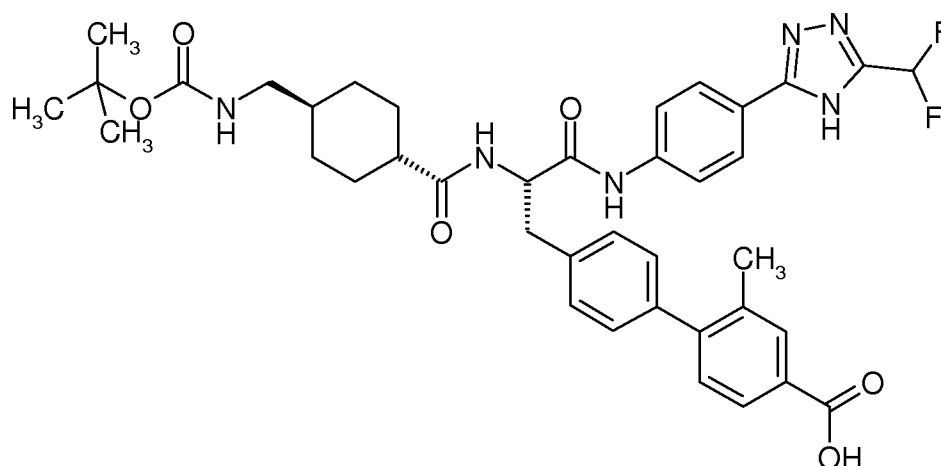
- 107 -

1670 mg (1.85 mmol, 77% Reinheit) 4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-N-{4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalaninamid, 768 mg (2.78 mmol) Methyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat und 215 mg (0.185 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) wurden in 14 ml
 5 1,2-Dimethoxyethan und 6 ml Ethanol aufgenommen. Nach der Zugabe von 3.4 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde 5 h unter Rückfluß und 48 h bei RT gerührt. Die Salze wurden über Kieselgur abfiltriert und mit 1,2-Dimethoxyethan gewaschen. Das Filtrat wurde mit 1N Salzsäure-Lösung auf pH 6 eingestellt, auf Kieselgel aufgezogen und chromatographisch via Kieselgel gereinigt (Gradient Cyclohexan/Essigsäureethylester 3/1 bis 1/1). Die produkthaltigen
 10 Fraktionen wurden eingengt. Man erhielt 1.16 g (67% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 763.4$ $[M+H]^+$

Beispiel 39A

4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-({4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-
 15 carbonsäure



Eine Lösung von 475 mg (0.64 mmol) Methyl-4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-({4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 8 ml Tetrahydrofuran/Wasser (3:1)
 20 wurde mit 267 mg (6.4 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt, das Tetrahydrofuran zu circa 60% entfernt, anschließend mit 1N Salzsäure-Lösung sauer gestellt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 428 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung.

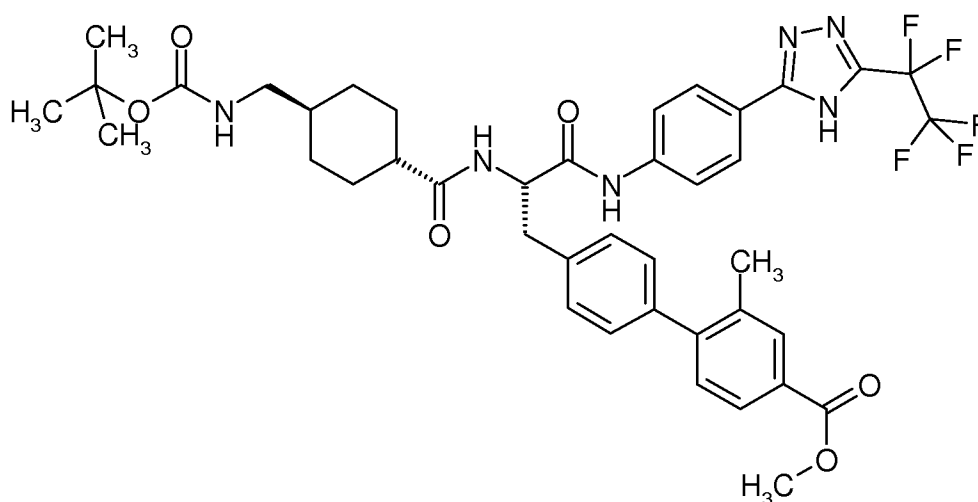
- 108 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.73 - 0.92 (m, 2 H), 1.04 - 1.29 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.49 - 1.57 (m, 1 H), 1.67 (m, 3 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.10 (dd, 1 H), 4.59 - 4.81 (m, 1 H), 6.69 - 6.86 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.72 - 7.83 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 7.97 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 12.90 (s, 1 H), 14.81 (s, 1 H).

5 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 731.3 [M+H]⁺

Beispiel 40A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-({4-[3-(pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



10

627 mg (0.84 mmol) 4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)-cyclohexyl]carbonyl]-N-{4-[3-(pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalanin-
amid, 465 mg (1.69 mmol) Methyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-
yl)benzoat und 69 mg (0.084 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)-ferrocen]-Dichlorpalladium-
15 Dichlormethan-Komplex wurden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan und 4 ml Ethanol aufgenommen.
Nach der Zugabe von 0.84 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde 16 h unter Rückfluß
gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dimethylformamid, Wasser und Acetonitril verdünnt,
über einen Miliporefilter filtriert und chromatographisch via HPLC (Acetonitril/Wasser/0.1%
Trifluoressigsäure Gradient) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden zusammengefaßt
20 und eingengt. Der Rückstand wurde aus Methanol und Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt
514 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.72 - 0.92 (m, 2 H), 1.08 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.47 - 1.57 (m, 1 H), 1.67 (m, 3 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.12

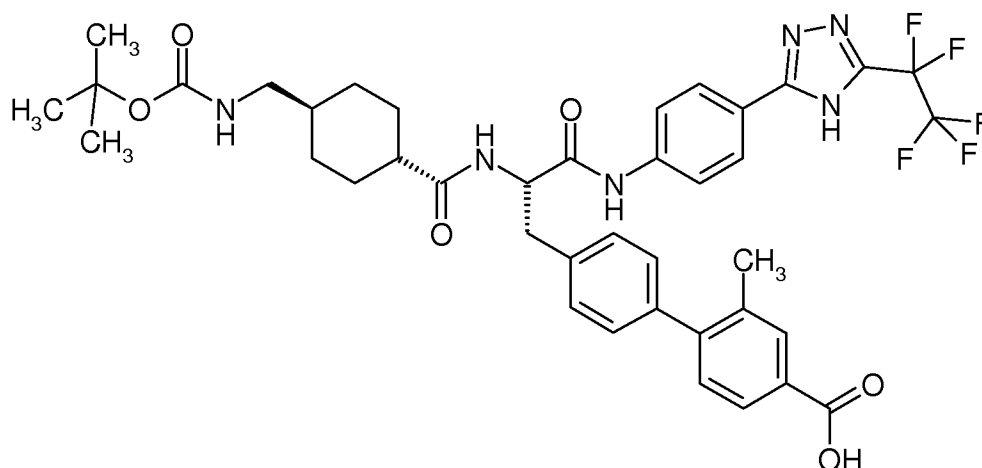
- 109 -

(dd, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.69 - 4.79 (m, 1 H), 6.72 - 6.83 (m, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.75 - 7.84 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 15.28 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 813.4$ $[M+H]^+$

Beispiel 41A

- 5 4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-({4-[3-(pentafluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



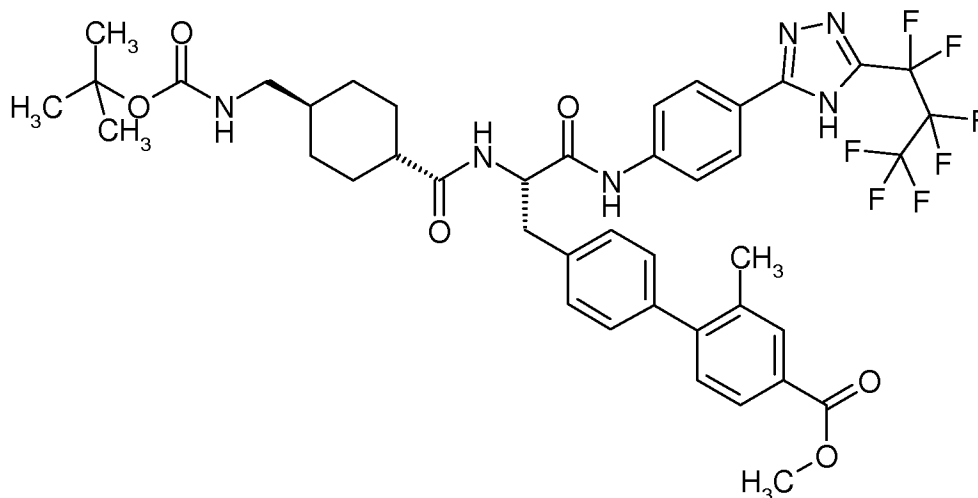
- 10 Eine Lösung von 509 mg (0.63 mmol) Methyl-4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-({4-[3-(pentafluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 8 ml Tetrahydrofuran/Wasser (3:1) wurde mit 263 mg (6.3 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT und weitere 6 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde in Essigsäureethylester aufgenommen,
- 15 mit 0.5N Salzsäure-Lösung, Wasser und wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu 60% eingengt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 454 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.71 - 0.93$ (m, 2 H), 1.05 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 1.67 (m, 3 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.10 (dd, 1 H), 4.64 - 4.81 (m, 1 H), 6.73 - 6.88 (m, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.80 (d, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 12.90 (br. s., 1 H), 15.26 (s, 1 H).

- 110 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 799.2$ $[M+H]^+$ **Beispiel 42A**

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-({4-[3-(heptafluoropropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



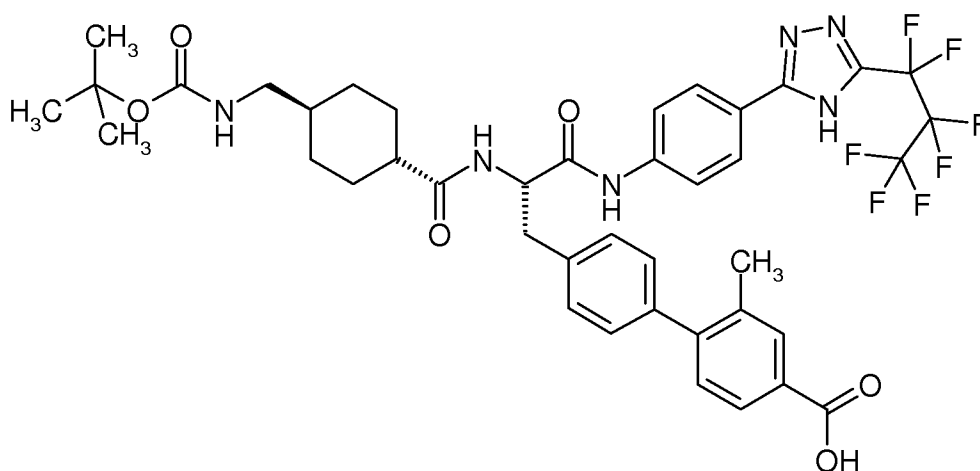
700 mg (0.88 mmol) 4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-{4-[3-(heptafluoropropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-L-phenylalaninamid, 487 mg (1.8 mmol) Methyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat und 72 mg (0.088 mmol) [1,1-Bis-(Diphenylphosphino)-ferrocen]-Dichlorpalladium-Dichlormethan-Komplex wurden in 6 ml 1,2-Dimethoxyethan und 2.4 ml Ethanol aufgenommen. Nach der Zugabe von 0.88 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde 16 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dimethylformamid, Wasser und Acetonitril verdünnt, über ein Miliporefilter filtriert und chromatographisch via HPLC (Acetonitril/Wasser/0.1% Trifluoressigsäure Gradient) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden zusammengefaßt und eingengt. Der Rückstand wurde aus Methanol und Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt 532 mg (68% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0.71 - 0.91$ (m, 2 H), 1.24 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.48 - 1.57 (m, 1 H), 1.67 (m, 3 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.10 (dd, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.69 - 4.79 (m, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.75 - 7.84 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 15.30 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 863.4$ $[M+H]^+$

Beispiel 43A

4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(heptafluorpropyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



5

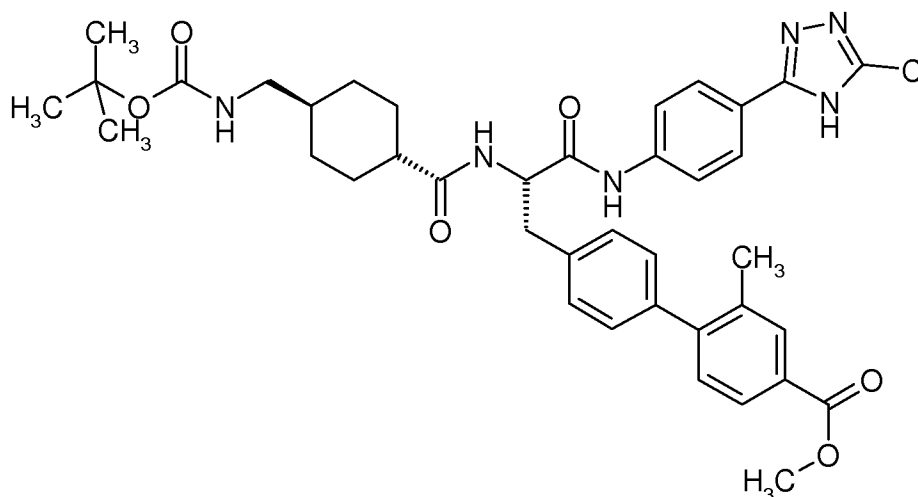
Eine Lösung von 527 mg (0.61 mmol) Methyl-4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(tert-butoxycarbonyl)-amino]-methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(heptafluorpropyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 8 ml Tetrahydrofuran/Wasser (3:1) wurde mit 256 mg (6.1 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT und weitere 6 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde in Essigsäureethylester aufgenommen, mit 0.5N Salzsäure-Lösung, Wasser und wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu 60% eingeeengt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 505 mg (96% d. Th.) der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 (d, 2 H), 1.06 - 1.29 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.50 - 1.57 (m, 1 H), 1.67 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 2.95 (br. dd, 1 H), 3.11 (br. dd, 1 H), 4.69 - 4.79 (m, 1 H), 6.73 - 6.83 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.80 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 12.90 (br. s., 1 H), 15.30 (br. s., 1 H).

20 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 849.3 [M+H]⁺

Beispiel 44A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat

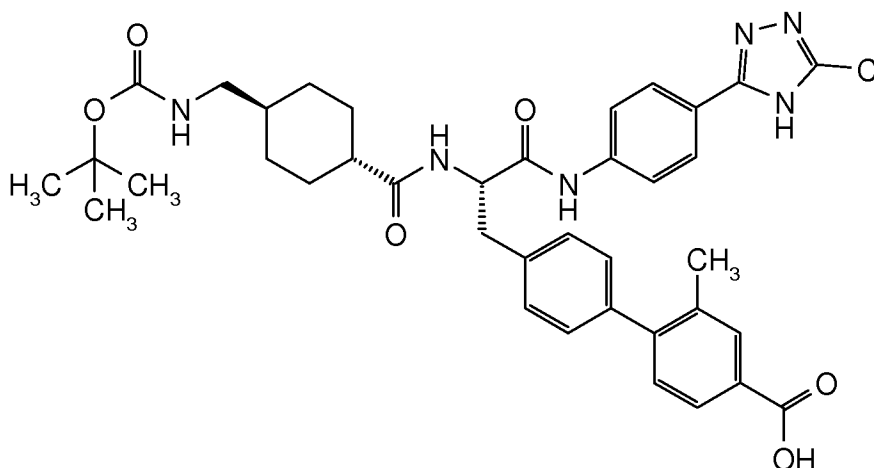


- 5 Methyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (1128 mg, 2 mmol), 4-(1*H*-2-Chlortriazol-5-yl)anilin (596 mg, 3.1 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (1.07 ml, 6.1 mmol) wurden in 12 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphan-2,4,6-trioxid (50% in Dimethylformamid, 1.79 ml, 3.1 mmol) versetzt. Anschließend wurde 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und
- 10 Essigsäureethylester verteilt, mit 1N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 603 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 729$ $[M+H]^+$.

Beispiel 45A

4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure

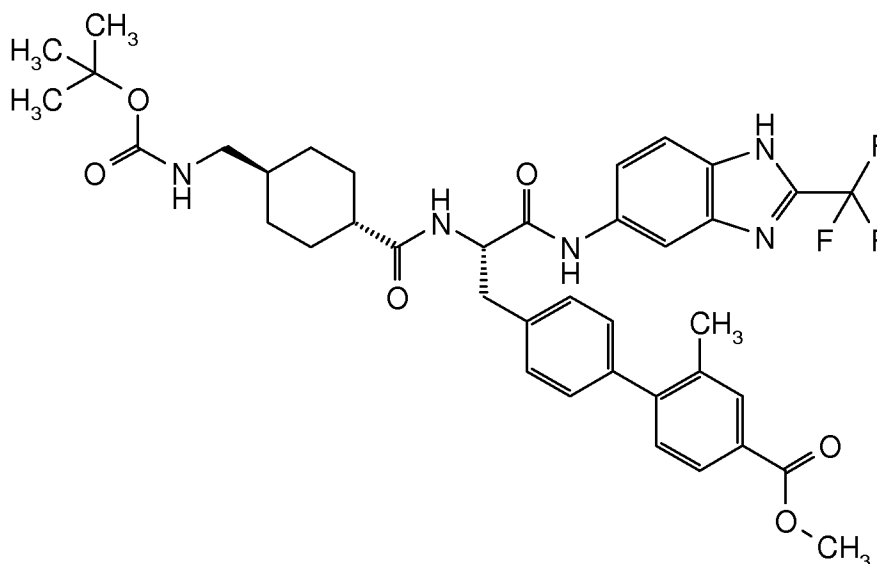


- 5 Eine Lösung von 705 mg (0.97 mmol) Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 7 ml Tetrahydrofuran wurde mit 4.8 ml (4.8 mmol) 1M Lithiumhydroxid Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt, mit 1N Essigsäure-Lösung neutralisiert und zwischen Essigsäureethylester und 10%iger Zitronensäure-
- 10 Lösung separiert. Es wurde mit Essigsäureethylester/Dioxan extrahiert, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril suspendiert, gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 507 mg (69% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 714$ [M-H]⁻.

Beispiel 46A

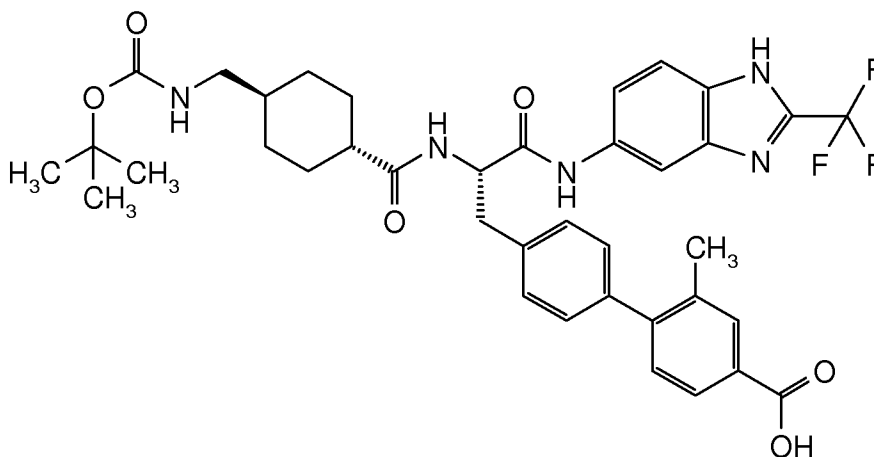
Methyl-4'-[(2S)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



- 5 2000 mg (3.6 mmol) (2S)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl]-carbonyl]amino}-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure und 946 mg (0.23 mmol) 2-(Trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-amin in 15 ml Dimethylformamid wurden mit 1.89 ml (10.9 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 3.17 ml (5.4 mmol) 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in
- 10 Dimethylformamid) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Essigsäureethylester und Wasser separiert. Es wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Der entstandene Feststoff wurde mit Diethylether suspendiert, gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1415 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.21$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 734$ [M-H]⁻.

Beispiel 47A

4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{{2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure

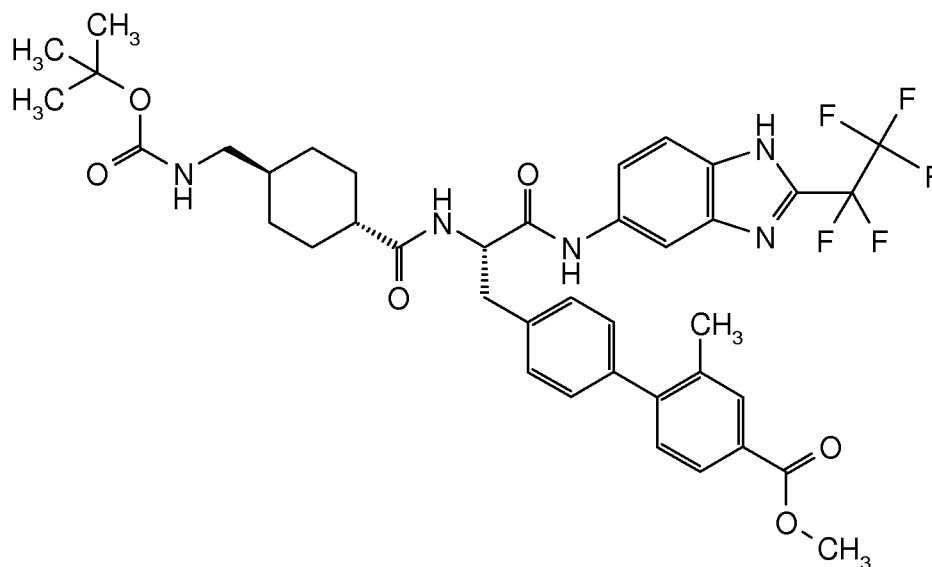


- 5 Eine Lösung von 1350 mg (1.84 mmol) Methyl-4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{{2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 20 ml Tetrahydrofuran wurde mit 9.2 ml (9.2 mmol) 1M-Lithiumhydroxid Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt, mit 1N Essigsäure-Lösung neutralisiert und zwischen Essigsäureethylester und 10%iger
- 10 Zitronensäure-Lösung separiert. Es wurde mit Essigsäureethylester/Dioxan extrahiert, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril suspendiert, gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 829 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 720$ [M-H]⁻.

Beispiel 48A

Methyl-4'-[(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



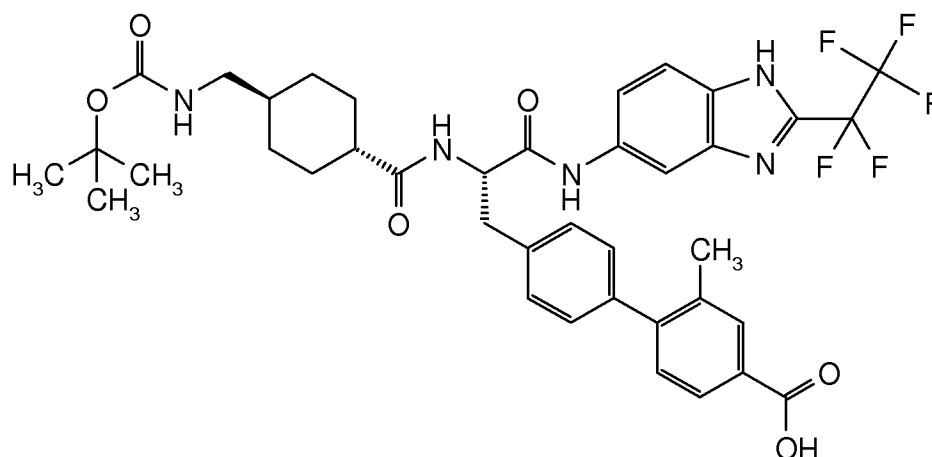
5

2500 mg (4.5 mmol) (2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino}-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure und 1561 mg (5.4 mmol) 2-(Pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-amin-Hydrochlorid in 22 ml Dimethylformamid wurden mit 2.36 ml (13.6 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 3.96 ml (6.79 mmol) 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Dimethylformamid) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Der entstandene Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2145 mg (53% d. Th., 88% Reinheit) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 784$ [M-H]⁻.

Beispiel 49A

4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{{[2-(pentafluorethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure

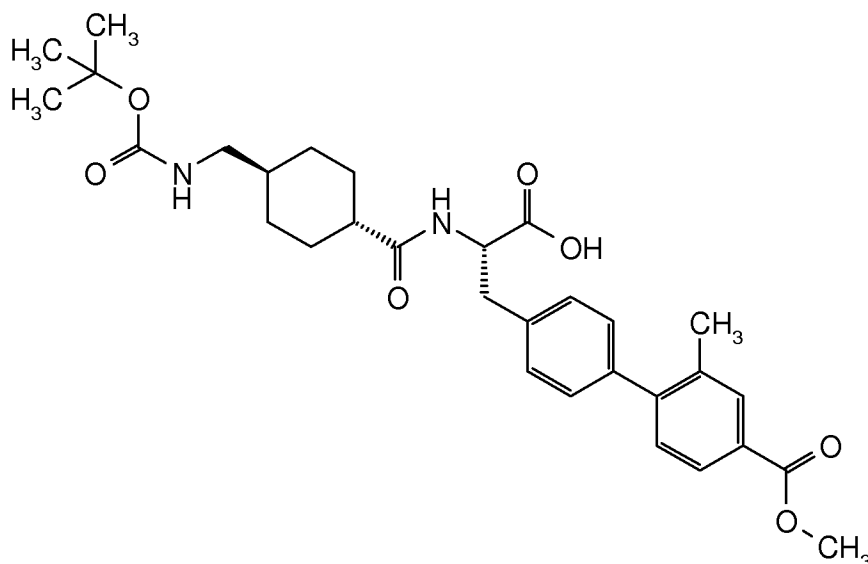


- 5 Eine Lösung von 1100 mg (1.40 mmol) Methyl-4'-[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{{[2-(pentafluorethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat in 10 ml Tetrahydrofuran wurde mit 10 ml (10 mmol) 1M-Lithiumhydroxid Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT gerührt und zwischen Essigsäureethylester und 10%iger Zitronensäure-Lösung separiert. Es wurde mit
- 10 Essigsäureethylester/Dioxan extrahiert, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1) und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 699 mg (61% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 770$ [M-H]⁻.

Beispiel 50A

(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure

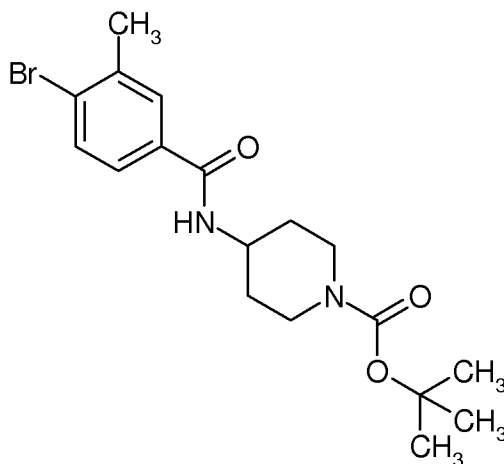


- 5 Eine entgaste Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanin (9.36 mg, 19.36 mmol), 2-Methyl-4-methoxycarbonylphenylboronsäurepinacolester (6.95 g, 25 mmol), 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung (29 ml) und in Dimethylformamid (100 ml) wurde mit 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid (1417 mg, 1.9 mmol) versetzt und 30 min bei 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über
- 10 Kieselgur filtriert und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und zwischen Essigsäureethylester und 10%iger Zitronensäure-Lösung separiert. Es wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril suspendiert, gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 8.77 g (80% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.70 - 0.89 (m, 2 H), 1.02 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.50 (d, 1 H), 1.57 - 1.71 (m, 3 H), 2.04 (br. s., 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.74 (t, 2 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 3.14 (dd, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.49 (m, 1 H), 6.68 - 6.85 (m, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 5 H), 7.82 (d, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 12.66 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺.

Beispiel 51A

tert-Butyl-4-[(4-brom-3-methylbenzoyl)amino]piperidin-1-carboxylat

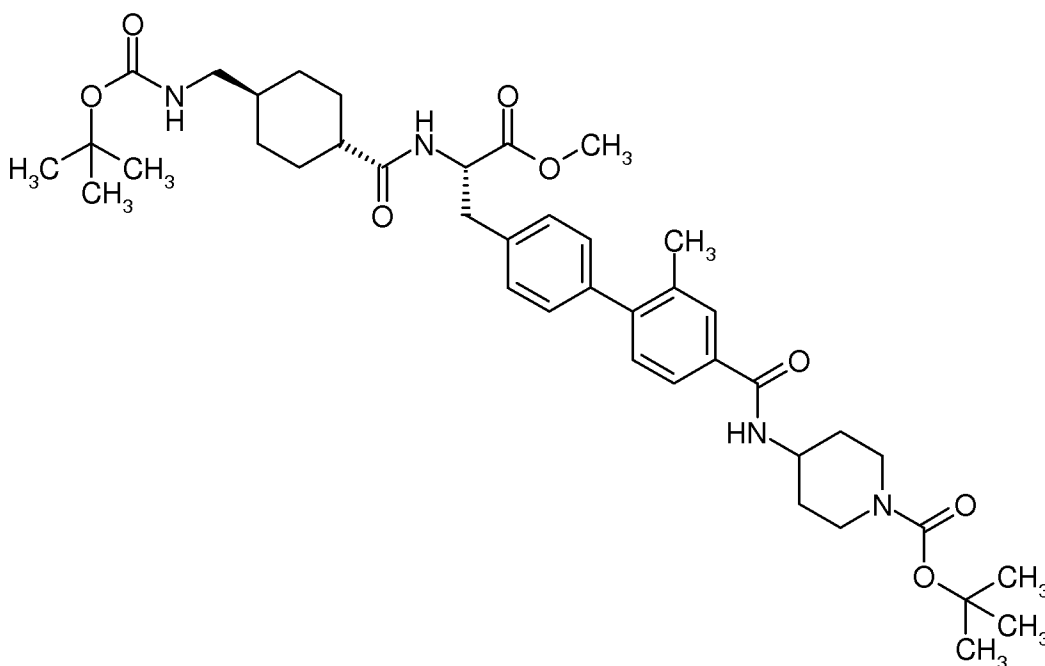


- Eine Lösung von 71.5 g (357 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carbonsäure und 76.8 g (357
- 5 mmol) 4-Brom-3-methylbenzoesäure in 1430 ml Essigsäureethylester wurde mit 155.46 ml (115 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 340 g (341 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid versetzt 3 h bei 77°C dann 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit wässriger gesättigter
- 10 Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wässriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der entstandene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 142 g (70% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 395$ [M-H]⁻.

Beispiel 52A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-methoxy-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



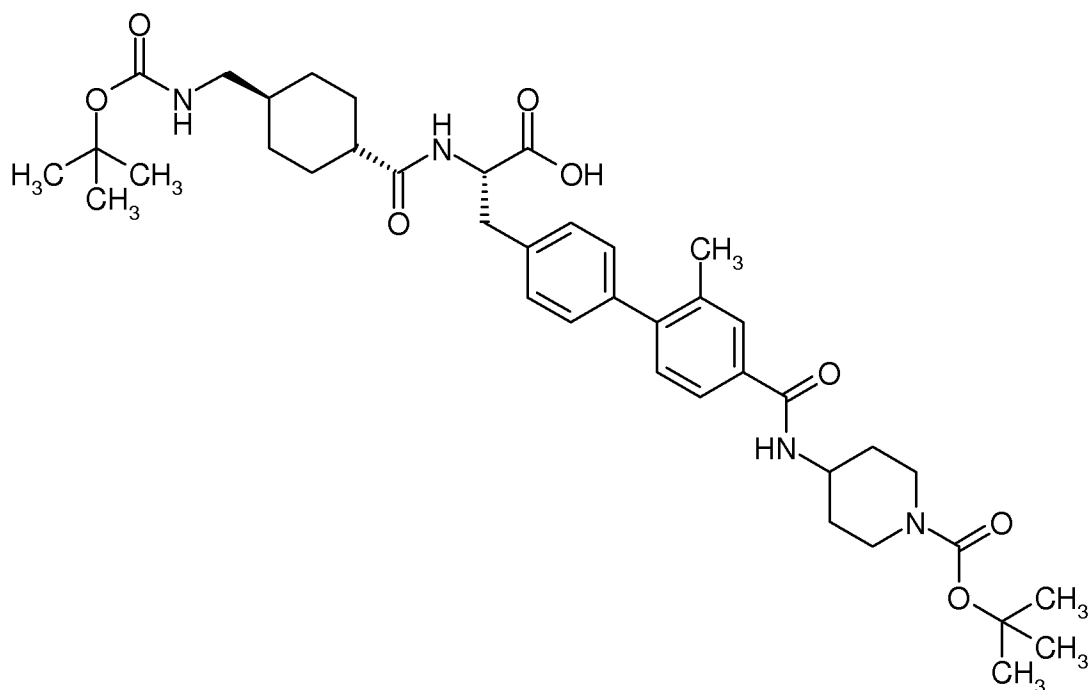
- 5 Eine Lösung von 2551 mg (5.46 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4-brom-3-methylbenzoyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 20 ml Toluol wurde mit 2.1 mg (8.2 mmol) Bis(pinacolato)diboron und 1607 mg (16.4 mmol) Kaliumacetat versetzt und 10 min mit Argon geflutet. 200 mg (0.27 mmol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen] dichlorpalladium(II) wurden zugesetzt und 16 h bei RT gerührt. Daraufhin wurden 3800 mg (7.64 mmol) Methyl-4-brom-N-[(*trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)-
- 10 amino]methyl]-cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalaninat und 1157 mg (10.9 mmol) Natriumcarbonat zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Essigsäureethylester versetzt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der entstandene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3000 mg (75% d. Th., 72% Reinheit) der Titelverbindung
- 15 erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 735$ $[M+H]^+$.

Beispiel 53A

(2*S*)-2-[[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure

- 121 -



Eine Lösung von 500 mg (0.68 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-methoxy-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 7 ml Tetrahydrofuran wurde mit 3.40 ml (3.40 mmol) einer 1M Lithiumhydroxid-Lösung in Wasser versetzt und 1 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit 0.20 µl (3.40 mmol) Essigsäure versetzt und zwischen 10%iger Zitronensäure-Lösung und Essigsäureethylester verteilt. Es wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der entstandene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 529 mg (quant., 92% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

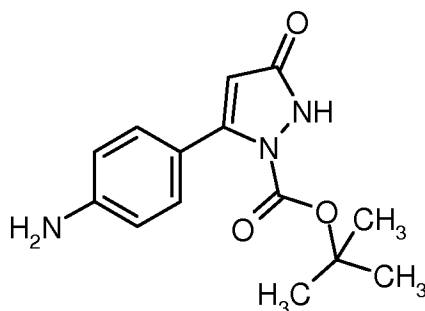
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.70 - 0.89 (m, 2 H), 1.04 - 1.31 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H), 1.66 (m, 3 H), 1.79 (d, 2 H), 1.91 (s, 3 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.50 (br. s., 2 H) 2.70 - 2.77 (m, 2 H), 2.89 (dd, 3 H), 3.11 (d, 1 H), 3.83 - 4.08 (m, 3 H), 4.43 - 4.53 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.16 - 7.36 (m, 5 H), 7.65 - 7.79 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 12.31 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.12 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 719 [M-H]⁻.

Beispiel 54A

tert-Butyl-5-(4-aminophenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboxylat

- 122 -

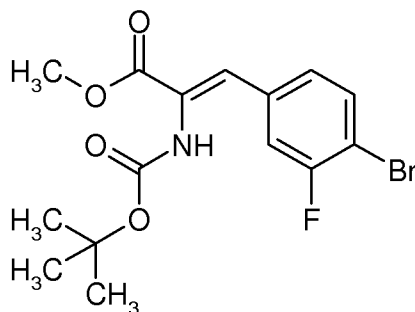


2.50 g (12.19 mmol) 5-(4-Nitrophenyl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on wurden in 50 ml Dichlormethan vorgelegt, mit 1.7 ml (12.19 mmol) Triethylamin und 2.66 g (12.19 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt und die Reaktionsmischung 4 h bei RT gerührt. Es wurde Wasser
 5 hinzugefügt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 200:1 → 100:1) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand in 100 ml Ethanol gelöst. Es wurden 253 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) hinzugefügt. Die Suspension wurde 2 h bei RT
 10 unter Wasserstoff-Normaldruck hydriert, anschließend über einen Papierfilter filtriert und mit etwas Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und getrocknet. Man erhielt 1.99 g (53% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung über 2 Stufen.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H]^+$.

Beispiel 55A

15 Methyl-(2*Z*)-3-(4-brom-3-fluorphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat



Methyl-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino](dimethoxyphosphoryl)acetat (1.46 g, 4.93 mmol) wurde unter Argonathmosphäre in Dichlormethan (30 ml) vorgelegt, mit 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (0.82 g, 5.42 mmol) versetzt und für 10 min bei RT gerührt. Eine Lösung von 4-Brom-3-fluorbenzaldehyd (1.00 g, 23 mmol) in Dichlormethan (6.5 ml) wurde zugegeben und 90 min bei
 20 RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester versetzt und die Lösung mit 1N

- 123 -

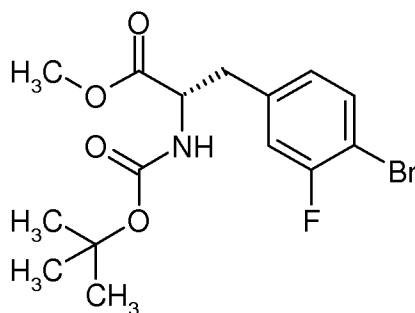
Salzsäure-Lösung auf circa pH 4 gestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 → 5:1) und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 1.19 g (64% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.39 (s, 9 H), 3.74 (s, 3 H), 7.1 (br. s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 8.9 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 2.44 min; MS (ESI $^-$): m/z = 372 $[\text{M-H}]^-$.

10 **Beispiel 56A**

Methyl-4-brom-N-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-fluor-L-phenylalaninat



Methyl-(2*Z*)-3-(4-brom-3-fluorphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat (1.19 g, 3.17 mmol) wurde in Ethanol (34 ml) vorgelegt, die Mischung mit Argon entgast, mit (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)benzene(cyclooctadien)rhodium(I)-Trifluormethansulfonsäure (49 mg, 0.06 mmol) versetzt und für 48 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre (3 bar) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, mit Ethanol gewaschen und zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 1.11 g (93% d. Th.) der Titelverbindung.

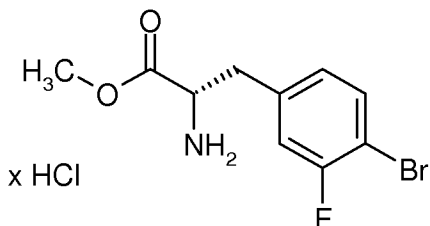
α -D = -0.014° (23°C, c = 0.505 g/100 ml)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.22 - 1.35 (m, 9 H), 2.78 - 2.88 (m, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.16 - 4.27 (m, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 7.25 - 7.38 (m, 2 H), 7.61 (t, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min; MS (ESI $^+$): m/z = 376 $[\text{M+H}]^+$.

Beispiel 57A

Methyl-4-brom-3-fluor-L-phenylalaninat-Hydrochlorid

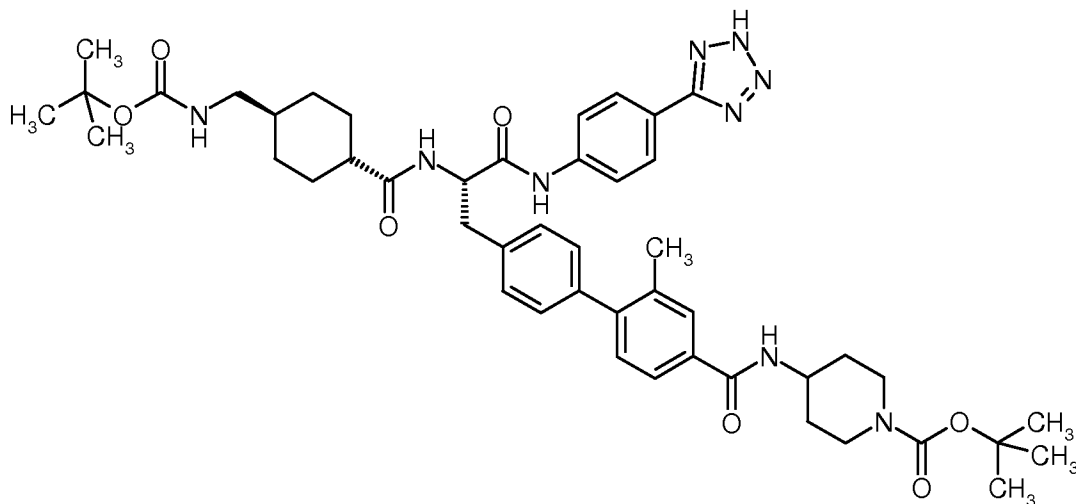


- 5 Eine Lösung von Methyl-4-brom-N-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-fluor-L-phenylalaninat (1.05 g, 2.78 mmol) in 1,4-Dioxan (20 ml) wurde mit 10.4 ml (41.7 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 0.57 g (66% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H-HCl]^+$.

Beispiel 58A

- 10 *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



- 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-biphenyl-4-carbonsäure und 35 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-

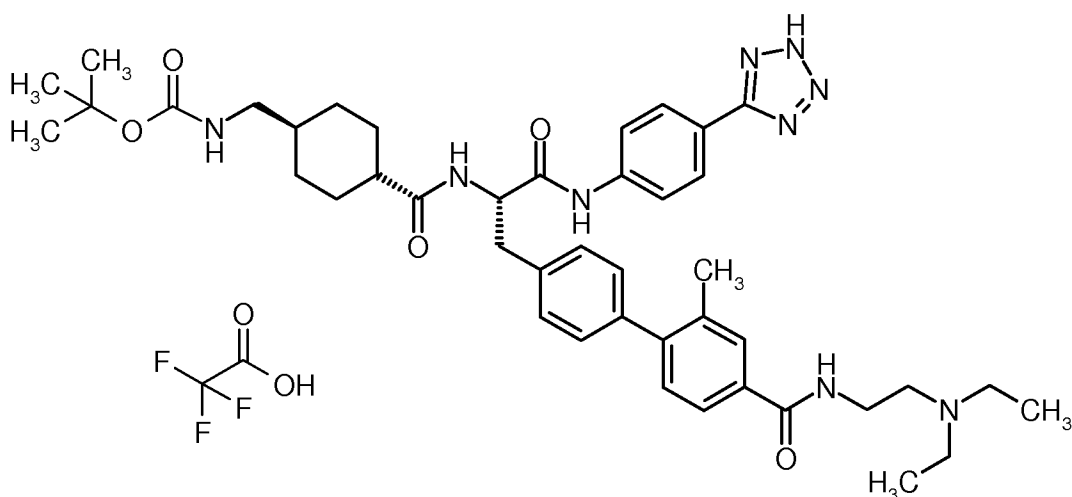
- 125 -

b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 82 mg eines Gemisches aus der
 5 Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 862$ [M-H]⁻.

Beispiel 59A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[2-(diethylamino)ethyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-
 10 Trifluoracetat

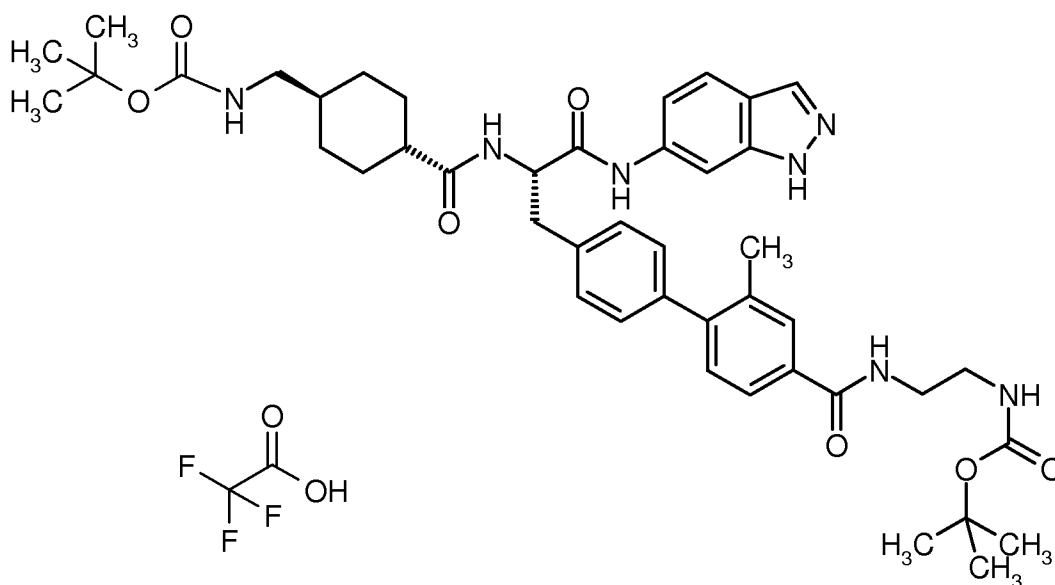


100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-biphenyl-4-
 15 carbonsäure und 20 mg (0.18 mmol) Diethylaminoethylamin wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 64 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 73 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des
 20 korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 778$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 60A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbamate-Trifluoracetat



5

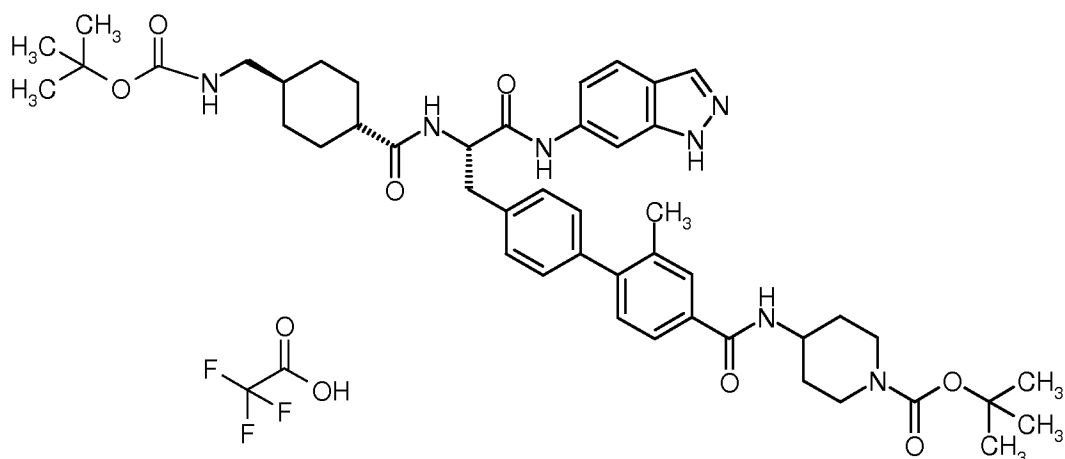
100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 29 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 70 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 79 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 796$ $[M+H-TFA]^+$.

Beispiel 61A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat-Trifluoracetat

- 127 -



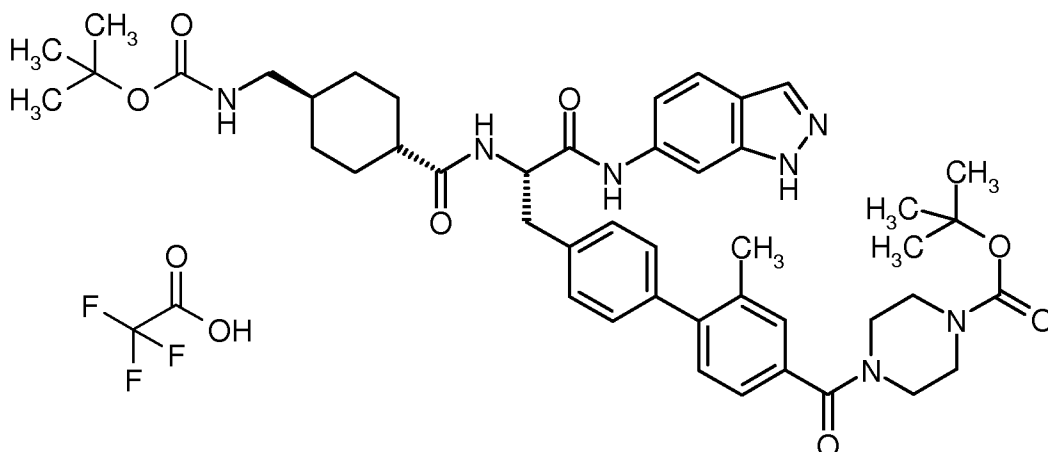
100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 37
 5 mit 70 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst,
 mit 70 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)-
 methylen]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-
 Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde
 direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA
 (Gradient)). Man erhielt 87 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des
 10 korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 836$ $[M+H-TFA]^+$.

Beispiel 62A

tert-Butyl-4-({4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl}carbonyl)piperazin-1-
 15 carboxylat-Trifluoracetat

- 128 -

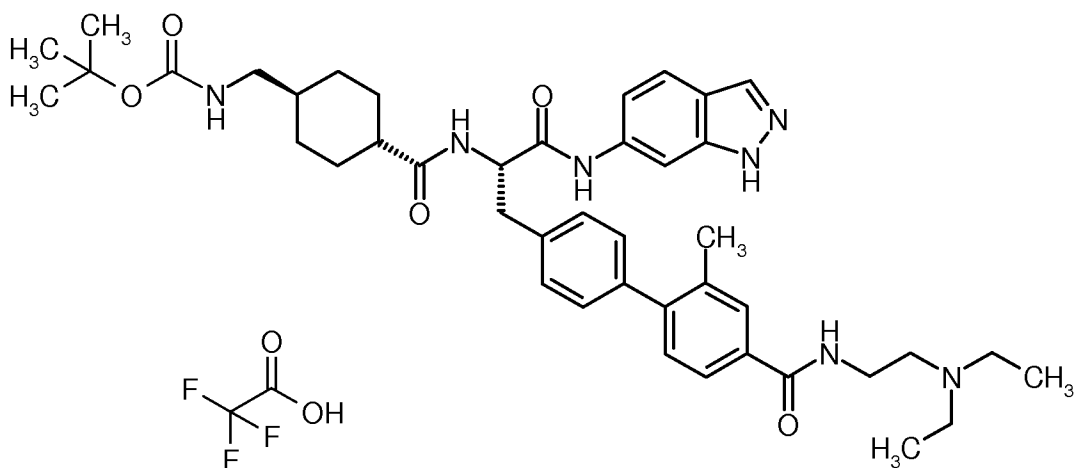


100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 34
 5 mg (0.18 mmol) *tert*-Butylpiperazin-1-carboxylat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 70
 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-
 Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde
 direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA
 (Gradient)). Man erhielt 101 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des
 10 korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 822$ $[M+H-TFA]^+$.

Beispiel 63A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{{[(2*S*)-3-(4'-{{[2-(diethylamino)ethyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamoyl]-Trifluoracetat



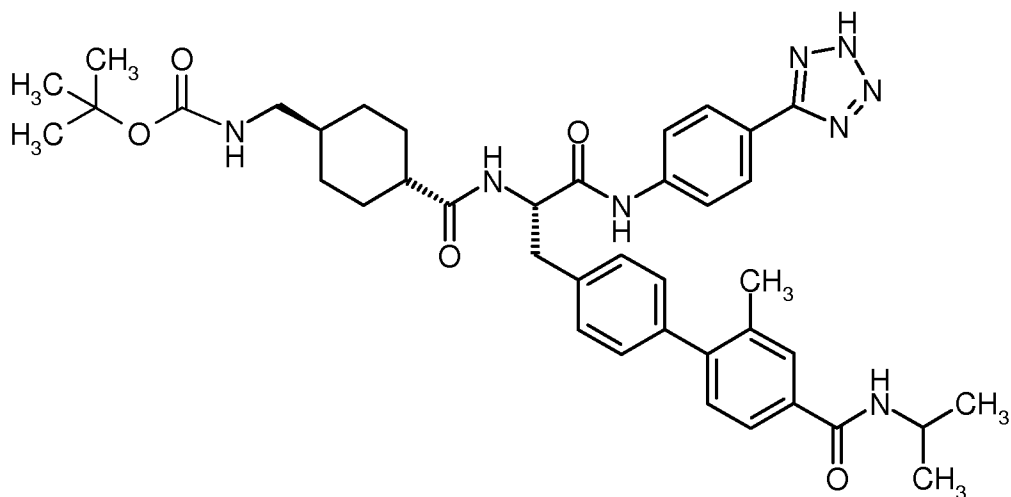
- 129 -

100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 21 mg (0.18 mmol) Diethylaminoethylamin wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 70 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 60 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 752$ $[M+H-TFA]^+$.

Beispiel 64A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S*)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]carbamate

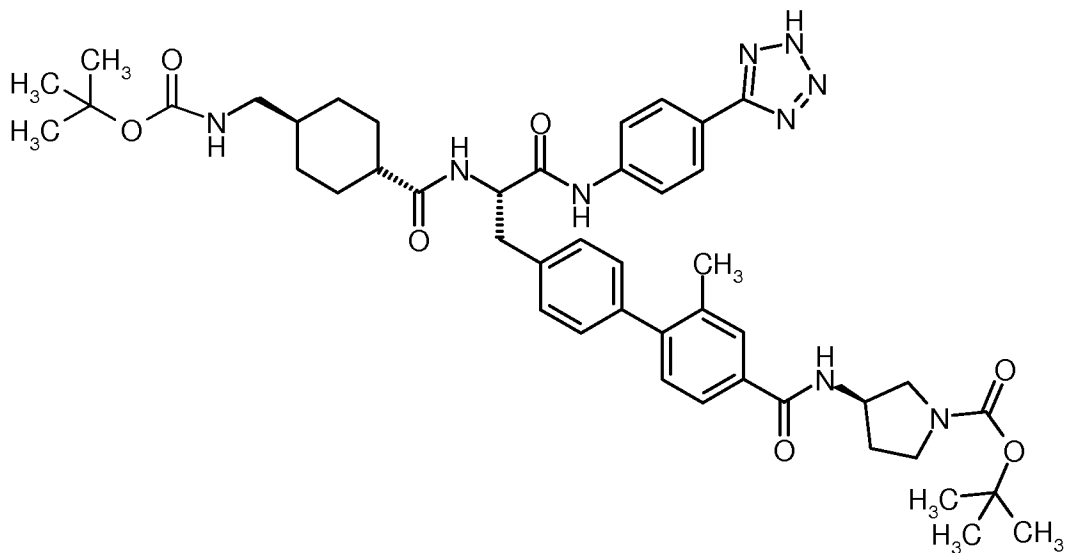


15 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-biphenyl-4-carbonsäure und 10 mg (0.18 mmol) Isopropylamin wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 49 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

- 130 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 721$ [M-H]⁻.**Beispiel 65A**

tert-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat

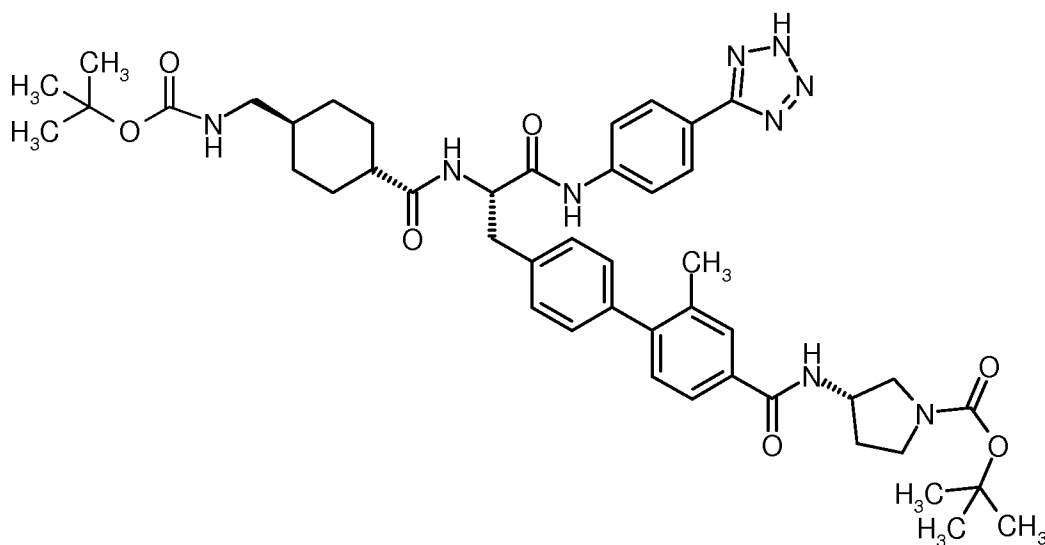


100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-methyl-biphenyl-4-carbonsäure und 33 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-pyrrolidin-3-ylcarbamat wurden in 5 ml
 10 Tetrahydrofuran gelöst, mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 61 mg eines Gemisches aus der
 15 Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 848$ [M-H]⁻.

Beispiel 66A

tert-Butyl-(3*S*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat



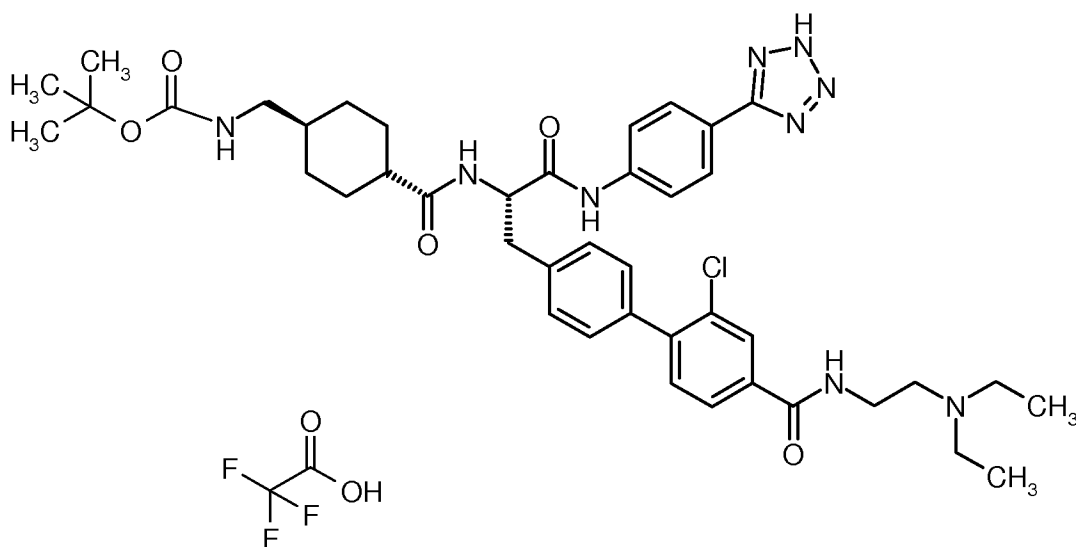
5

100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-biphenyl-4-carbonsäure und 33 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-(3*S*)-pyrrolidin-3-ylcarbammat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 59 mg eines Gemisches aus der
15 Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 848$ [M-H]⁻.

Beispiel 67A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-(2'-chlor-4'-{[2-(diethylamino)ethyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat



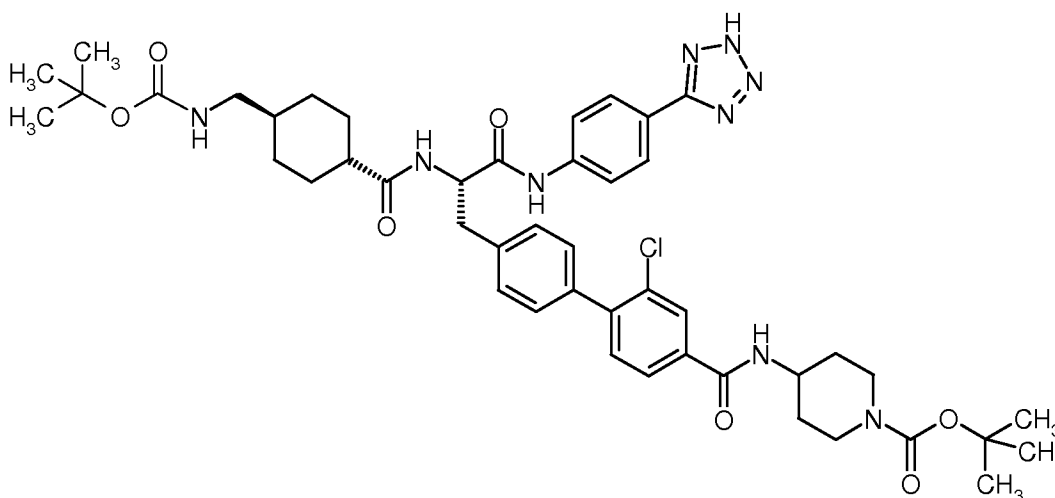
5

100 mg (0.14 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 20 mg (0.17 mmol) Diethylaminoethylamin wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 65 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 64 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 75 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.91$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 798$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 68A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



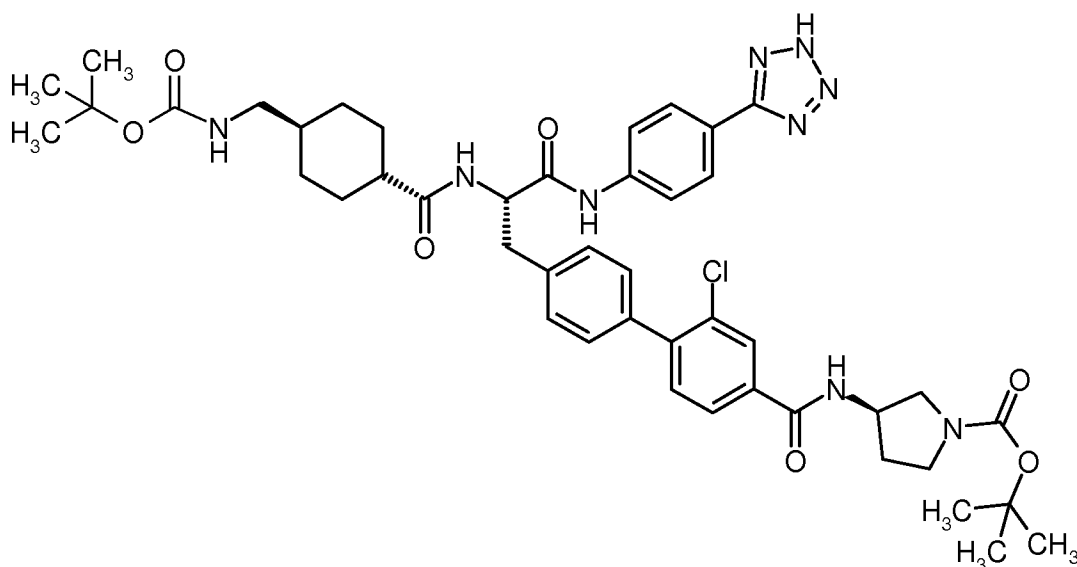
5

100 mg (0.14 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-
carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-
carbonsäure und 34 mg (0.17 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat wurden in 5 ml
Tetrahydrofuran gelöst, mit 65 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.17
mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die
Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel:
Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 68 mg eines Gemisches aus der
Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten
Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 882$ $[M-H]^-$.

Beispiel 69A

tert-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat



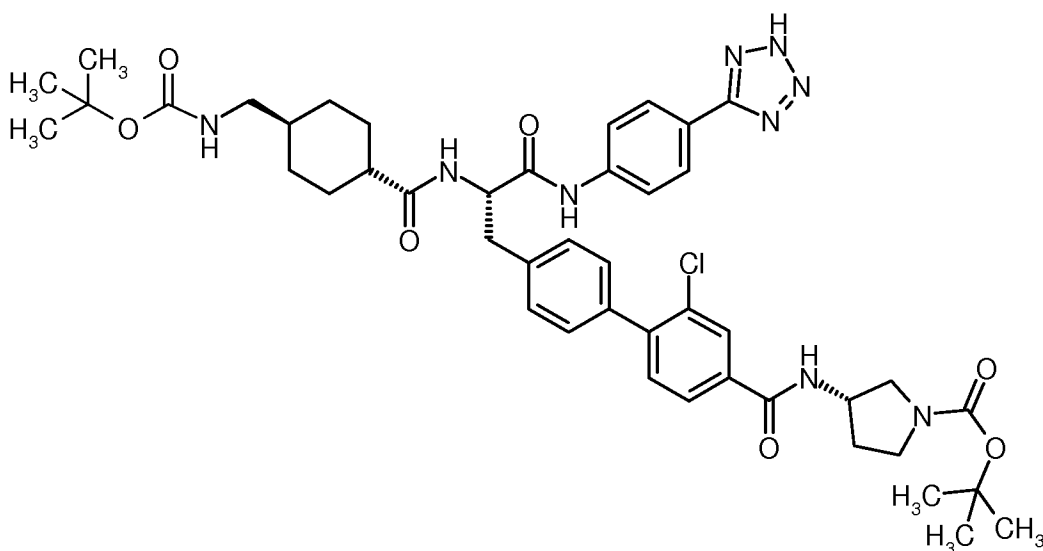
5

100 mg (0.14 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 32 mg (0.17 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-pyrrolidin-3-ylcarbamat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 65 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 90 mg eines Gemisches aus der
 15 Titelerbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 868$ [M-H]⁻.

Beispiel 70A

tert-Butyl-(3*S*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat



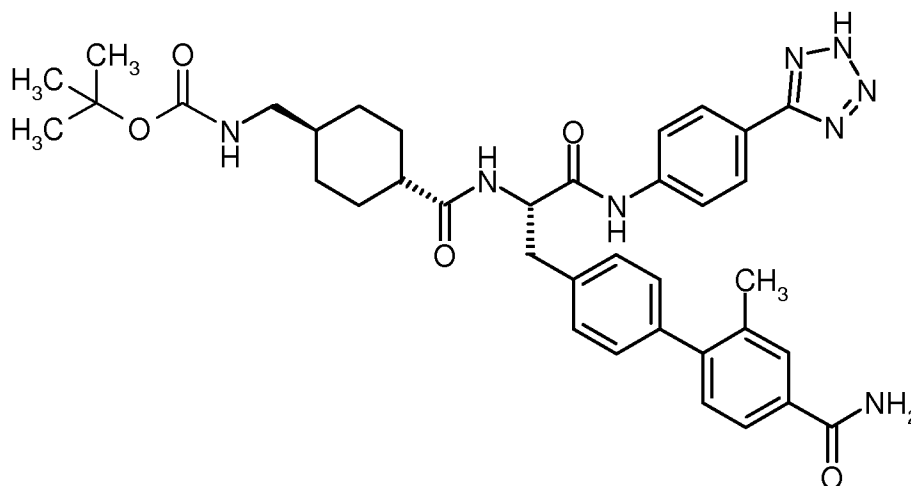
5

100 mg (0.14 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)-cyclohexyl]-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 32 mg (0.17 mmol) *tert*-Butyl-(3*S*)-pyrrolidin-3-ylcarbamat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 65 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 88 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten
15 Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 868$ $[M-H]^-$.

Beispiel 71A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-(4'-carbamoyl-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat

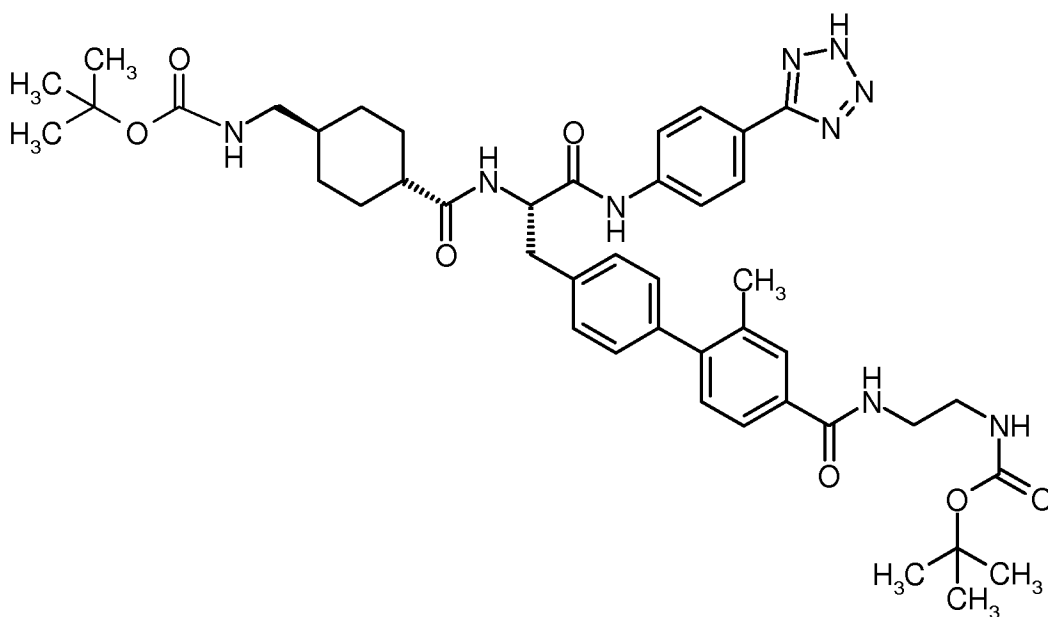


- 5 Eine Lösung von 80 mg (0.10 mmol, 83% Reinheit) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 44 mg (0.12 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat, 0.02 ml (0.12 mmol) N,N-Diisopropylethylamin sowie 0.24 ml (0.5
- 10 mmol) einer 2M Ammoniaklösung in Methanol versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach erneuter Zugabe von 19 mg (0.05 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat und 0.15 ml (0.29 mmol) einer 2M Ammoniaklösung in Methanol wurde weitere 2 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA
- 15 (Gradient)). Man erhielt 51 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.93$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 679$ [M-H]⁻.

Beispiel 72A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]-cyclohexyl)methyl]carbamate



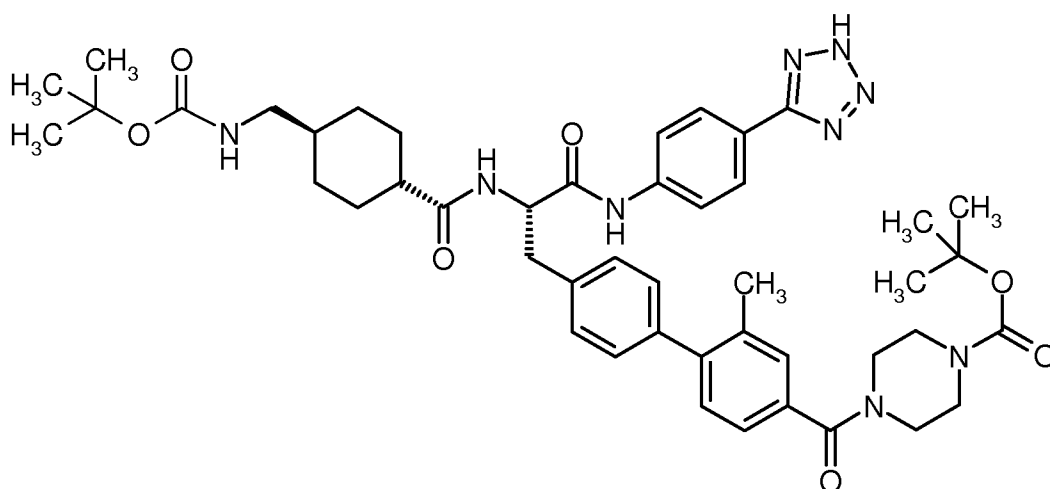
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 28 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methylen]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Acetonitril/Wasser-Gradient). Man erhielt 96 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 822$ [M-H]⁻.

Beispiel 73A

tert-Butyl-4-({4'-[(2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-butoxycarbonyl)amino}methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl}carbonyl)piperazin-1-carboxylat



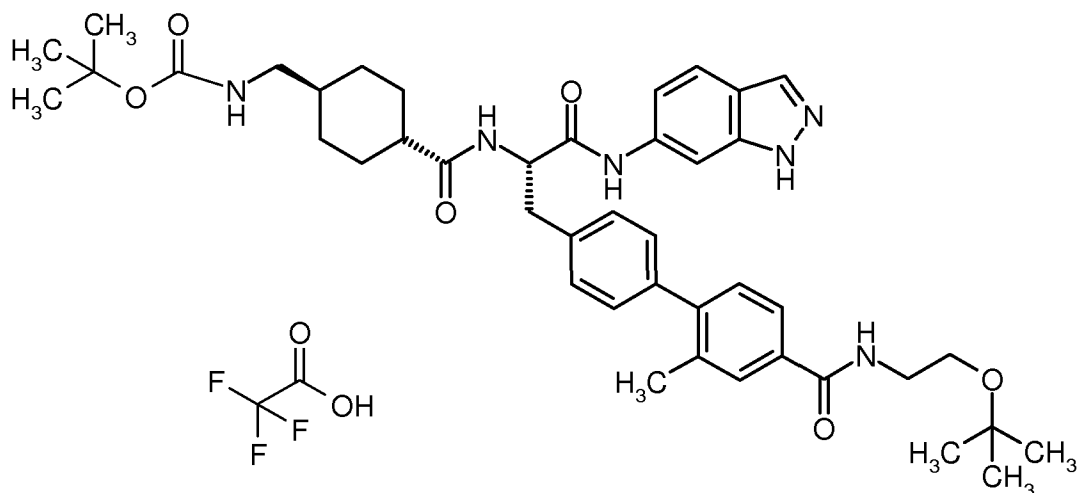
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}-methyl)cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 33 mg (0.18 mmol) *tert*-Butylpiperazin-1-carboxylat in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 95 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.14 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 848 [M-H]⁻.

Beispiel 74A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(2-*tert*-butoxyethyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoracetat

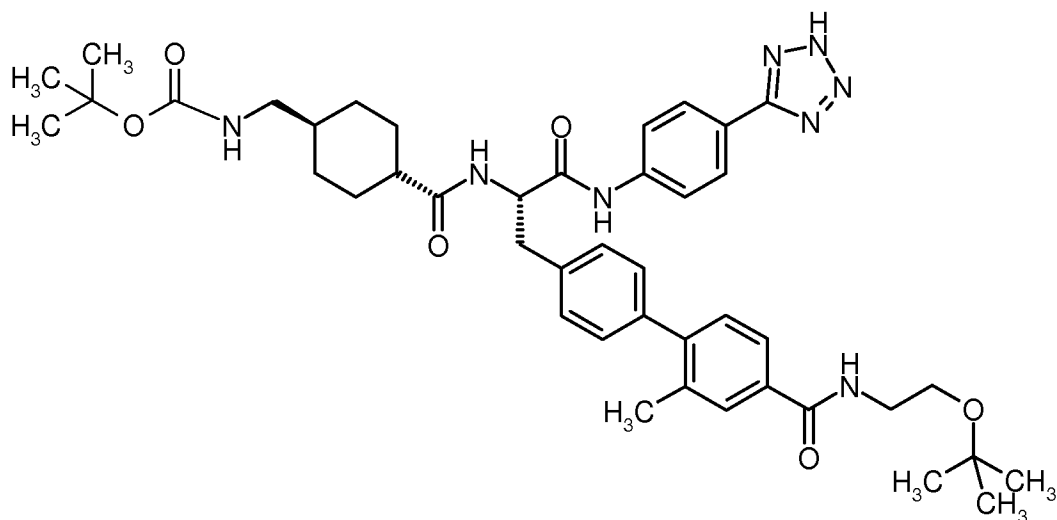


- 5 Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 28 mg (0.18 mmol) 2-*tert*-Butoxyethanamin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 70 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 102 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 753$ $[M+H-TFA]^+$.

Beispiel 75A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-{4'-[(*2-tert*-butoxyethyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate

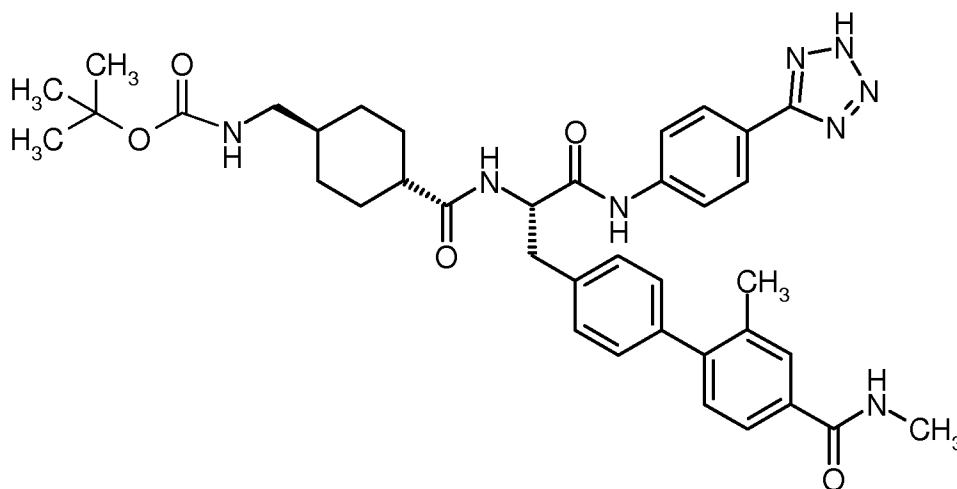


- 5 Eine Lösung von 125 mg (0.15 mmol 79% Reinheit) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)-phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 27 mg (0.17 mmol) 2-*tert*-Butoxyethanamin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 66 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat
- 10 sowie 0.03 ml (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 85 mg (49% d. Th., 75% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 780$ [M-H]⁻.

Beispiel 76A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[2'-methyl-4'-(methylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate

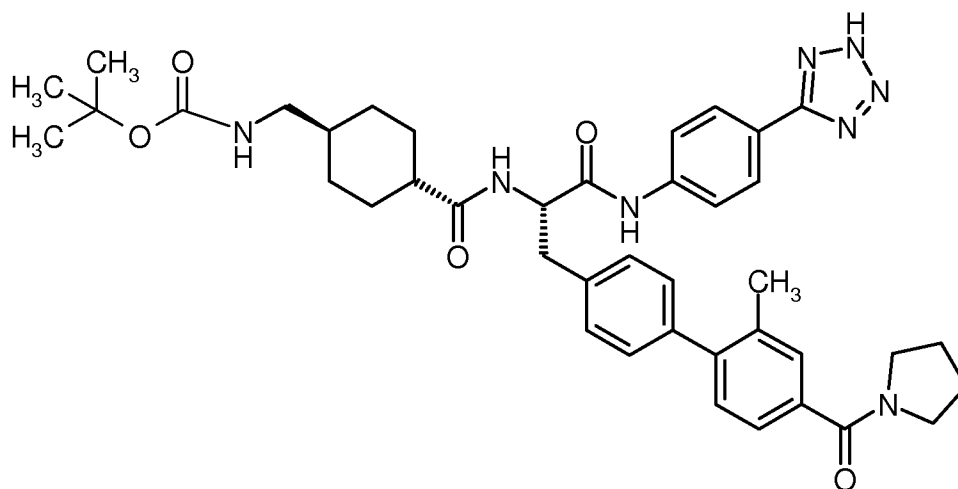


- 5 Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 0.09 ml (0.18 mmol) einer 2M Methyllaminlösung (in Tetrahydrofuran) in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat
- 10 sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt.. Nach erneuter Zugabe von weiteren 56 mg (0.15 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat und 0.20 ml (1.17 mmol) einer 2M Methyllaminlösung (in Tetrahydrofuran) wurde weitere 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel:
- 15 Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 74 mg (19% d. Th., 30% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 695$ $[M+H]^+$.

Beispiel 77A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[2'-methyl-4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate

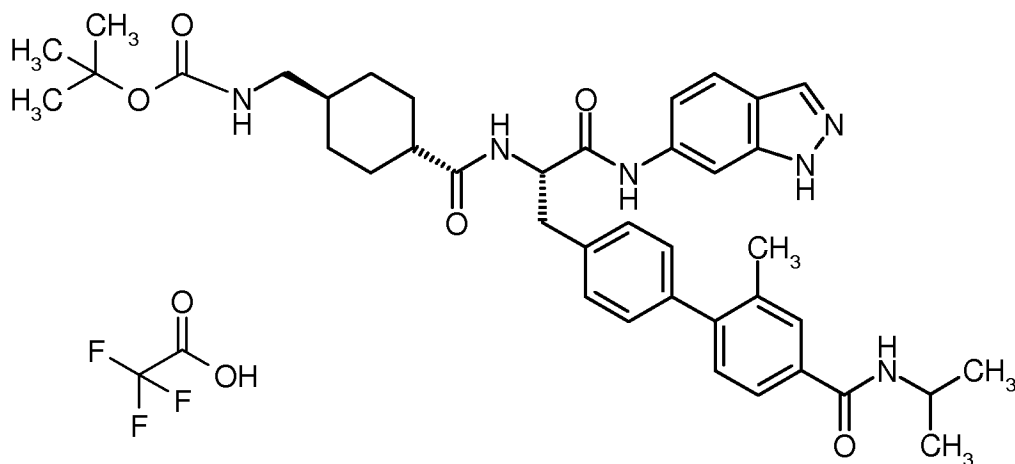


- 5 Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 0.02 ml (0.18 mmol) Pyrrolidin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)-methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-
- 10 Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach erneuter Zugabe von 56 mg (0.15 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat und 0.06 ml (0.73 mmol) Pyrrolidin wurde zusätzlich 24 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde durch Zugabe von 1 ml Dimethylformamid in Lösung gebracht und die Reaktionslösung wurde noch weitere 24 h bei RT gerührt. Die
- 15 Reaktionslösung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Acetonitril/Wasser-Gradient). Man erhielt 44 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 733$ [M-H]⁻.

Beispiel 78A

tert-Butyl-1-{{*trans*-4-((2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl}carbamate-Trifluoracetat

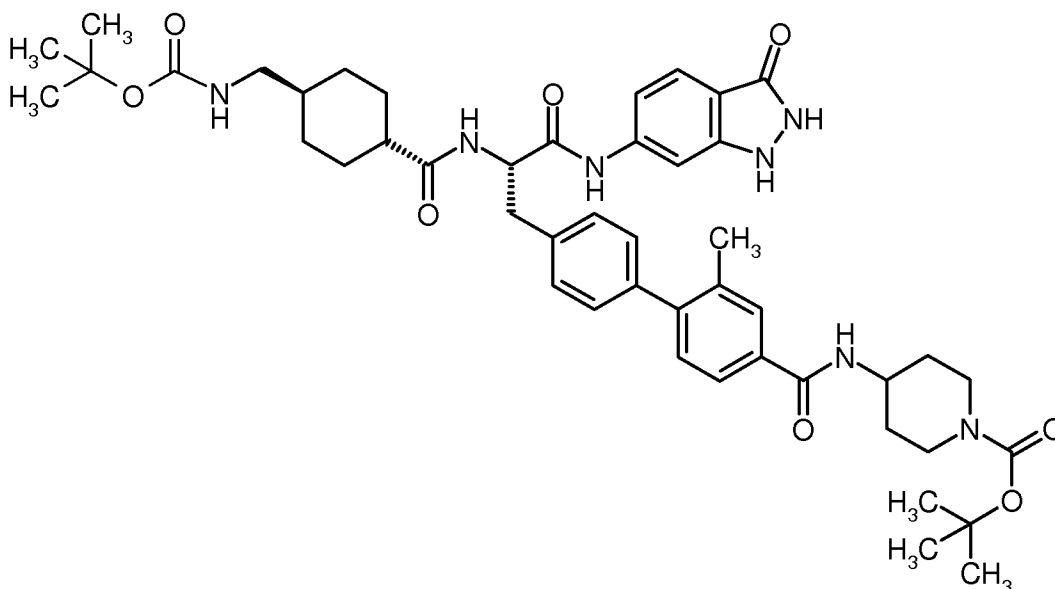


- 5 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}-cyclohexyl)-carbonyl}amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 0.02 ml (0.18 mmol) Isopropylamin wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 70 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin
- 10 versetzt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 95 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 693$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 79A

tert-Butyl-4-[[[(4'-{(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



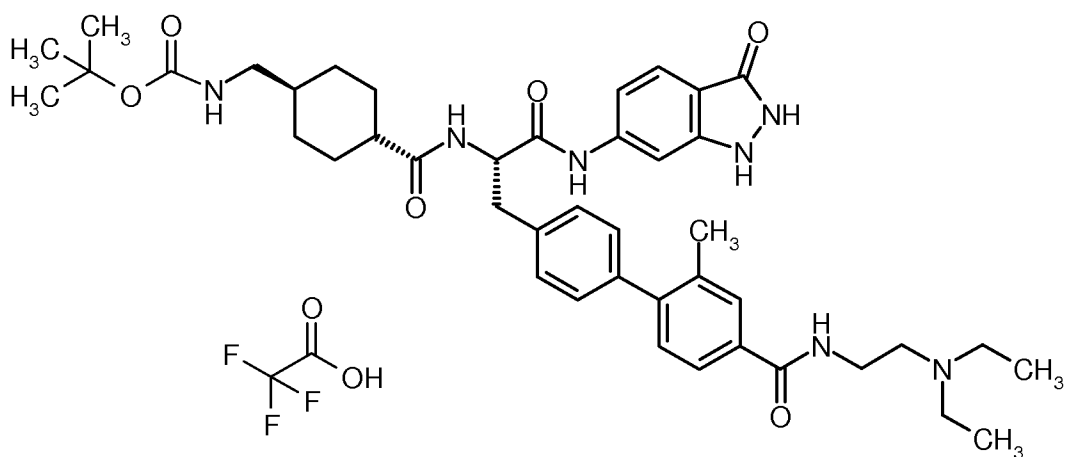
5

Eine Lösung von 150 mg (0.19 mmol) 4'-{(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 46 mg (0.23 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat in 6 ml Tetrahydrofuran wurde mit 87 mg (0.23 mmol) N-
 10 [(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methan-aminium-hexafluorophosphat sowie 0.04 ml (0.23 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 110 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der
 15 nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.08$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 850$ [M-H]⁻.

Beispiel 80A

tert-Butyl-1- $\{[trans-4-((2S)-3-(4'-[2-(diethylamino)ethyl]carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl\}$ -carbamate-Trifluoracetat



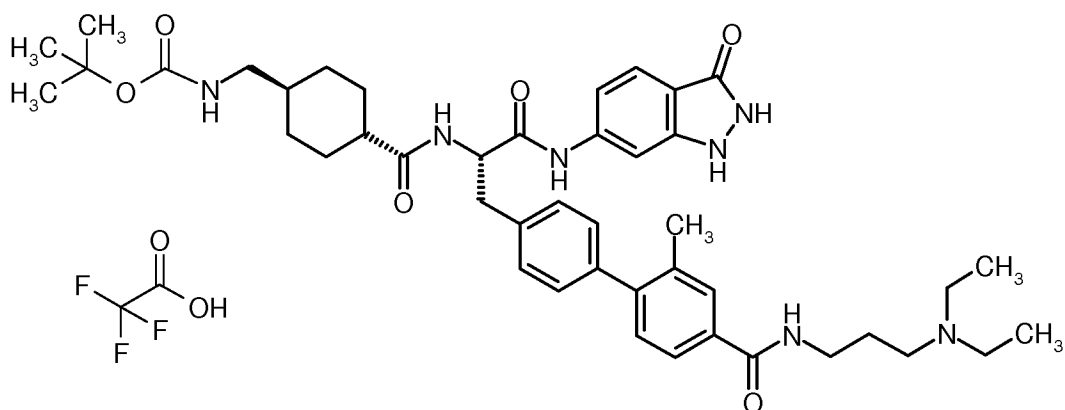
5

Eine Lösung von 100 mg (0.13 mmol, 85% Reinheit) 4'- $\{2-[(trans-4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino\}$ -3-oxo-3- $[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)amino]propyl\}$ -2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 0.02 ml (0.15 mmol) Diethylaminoethylamin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 58 mg (0.15 mmol) N-
 10 $[(Dimethylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methyliden]$ -N-methyl-methan-aminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.15 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 60 mg eines Gemisches
 15 aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.79$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 766$ $[M-H-TFA]^-$.

Beispiel 81A

tert-Butyl-1-{{[*trans*-4-((2*S*)-3-(4'-[[3-(diethylamino)propyl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl}-carbamoyl]-Trifluoracetat



5

Eine Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4'-{(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 20 mg (0.15 mmol) Diethylaminopropylamin in 4 ml Tetrahydrofuran wurde mit 58 mg (0.15 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.15 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 44 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten

10

15 Stufe eingesetzt wurde.

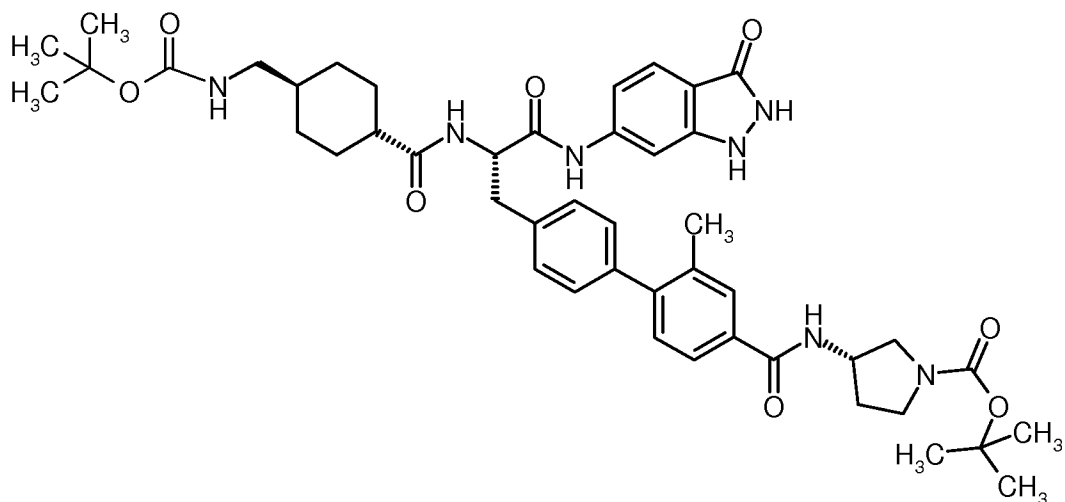
LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.81$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 780$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 82A

tert-Butyl-(3*S*)-3-[[4'-{(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat

20

- 147 -

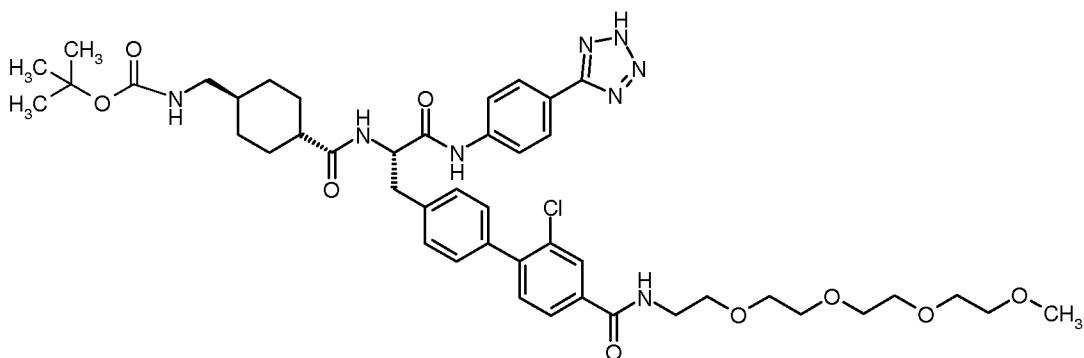


Eine Lösung von 100 mg (0.13 mmol 85% Reinheit) 4'-{(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-
 Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-
 indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 28 mg (0.15 mmol) (S)-N-(*tert*-
 5 butoxycarbonyl)-3-aminopyrrolidin in 4 ml Tetrahydrofuran wurde mit 58 mg (0.15 mmol) N-
 [(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methan-
 aminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.15 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und
 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt
 (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 51 mg eines Gemisches
 10 aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der
 nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.06$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 836$ [M-H]⁻.

Beispiel 83A

tert-Butyl-[[*(trans*-4-[[*(2S*)-3-[2'-chlor-4'-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-
 1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]-
 15 carbamat



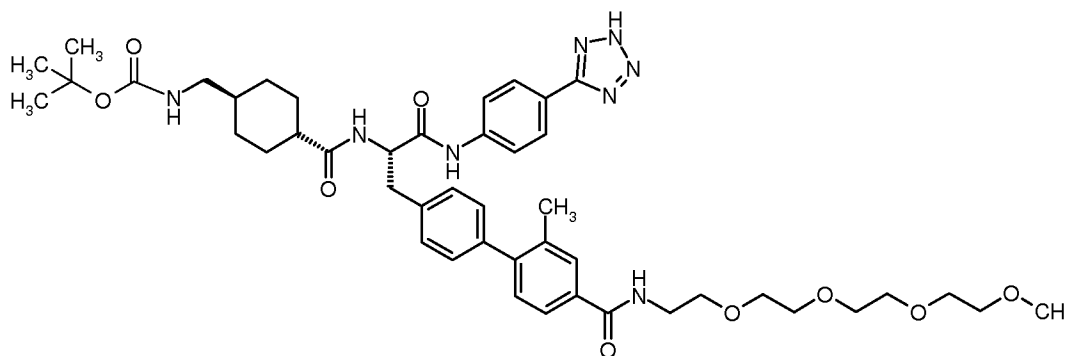
- 148 -

Eine Lösung von 100 mg (0.14 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 35 mg (0.17 mmol) 2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-amin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 65 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 5 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 80 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.02$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 889$ [M-H]⁻.

Beispiel 84A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[2*S*]-3-[2'-methyl-4'-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl-methyl]carbammat



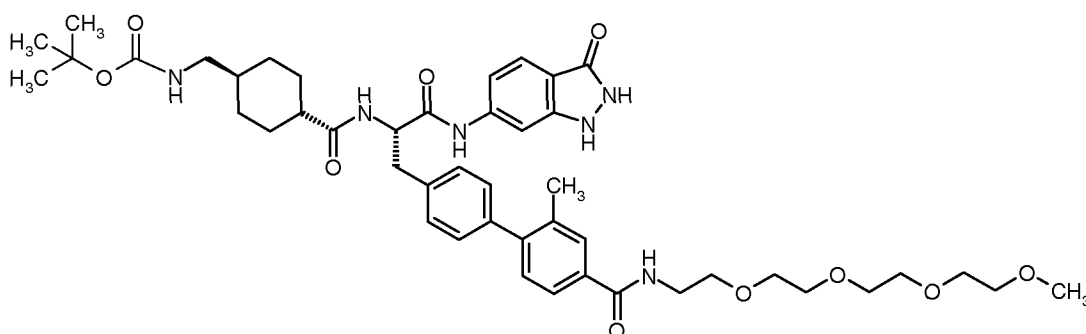
15

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 36 mg (0.18 mmol) 2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-amin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 20 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 80 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

25 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 869$ [M-H]⁻.

Beispiel 85A

tert-Butyl-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl} carbamoyl)cyclohexyl)-methyl} carbamat



5

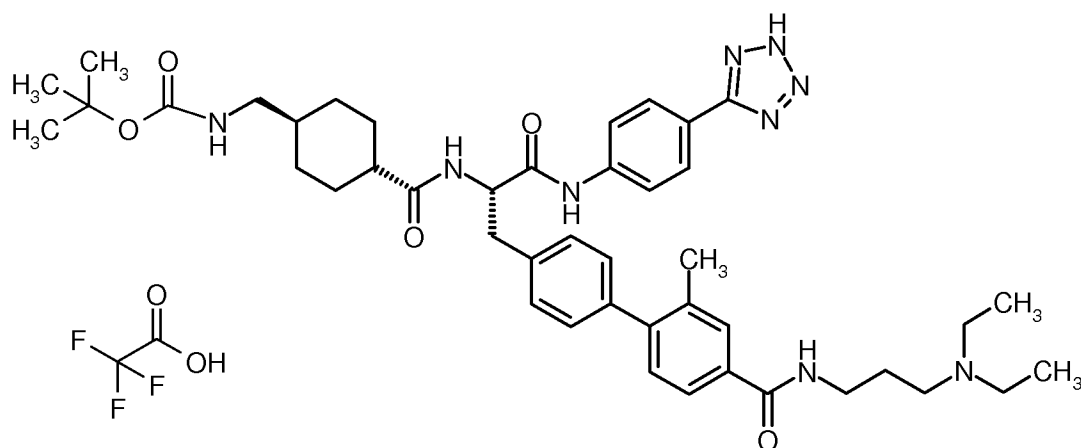
Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-{(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 37 mg (0.18 mmol) 2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-amin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 68 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 64 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 857$ [M-H]⁻.

Beispiel 86A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[3-(diethylamino)propyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat



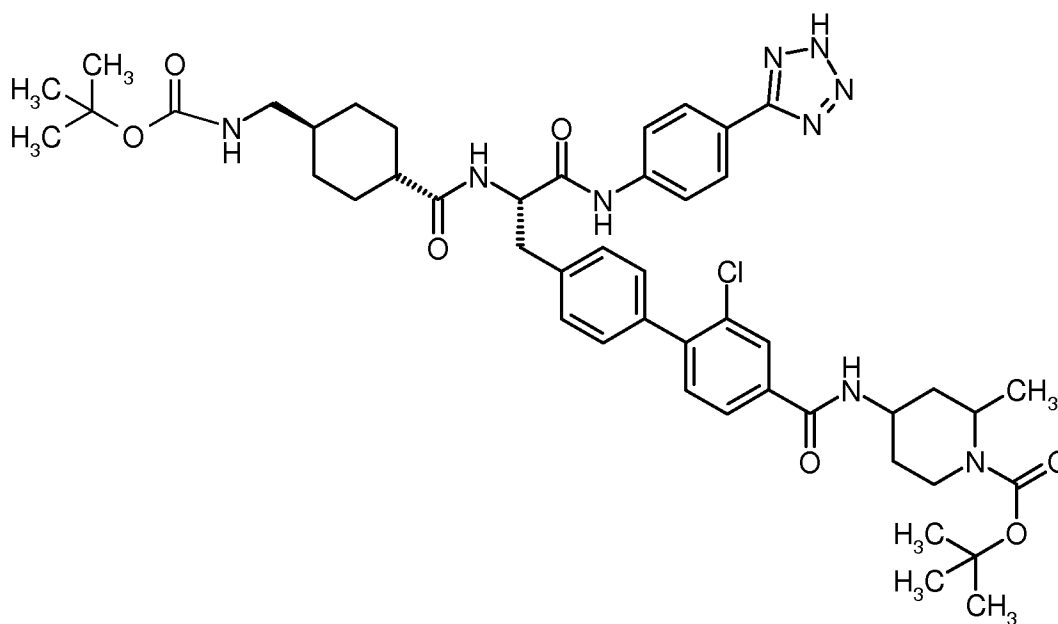
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 23 mg (0.18 mmol) Diethylaminopropylamin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0.4 ml N,N-Dimethylformamid wurde weitere 3 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 84 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten
 15 Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 792$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 87A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]-2-methylpiperidin-1-carboxylat



5

Eine Lösung von 100 mg (0.14 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 37 mg (0.17 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-amino-2-methylpiperidin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 65 mg (0.17 mmol) *N*-[[*(Dimethylamino)*(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.17 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 3 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 71 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten

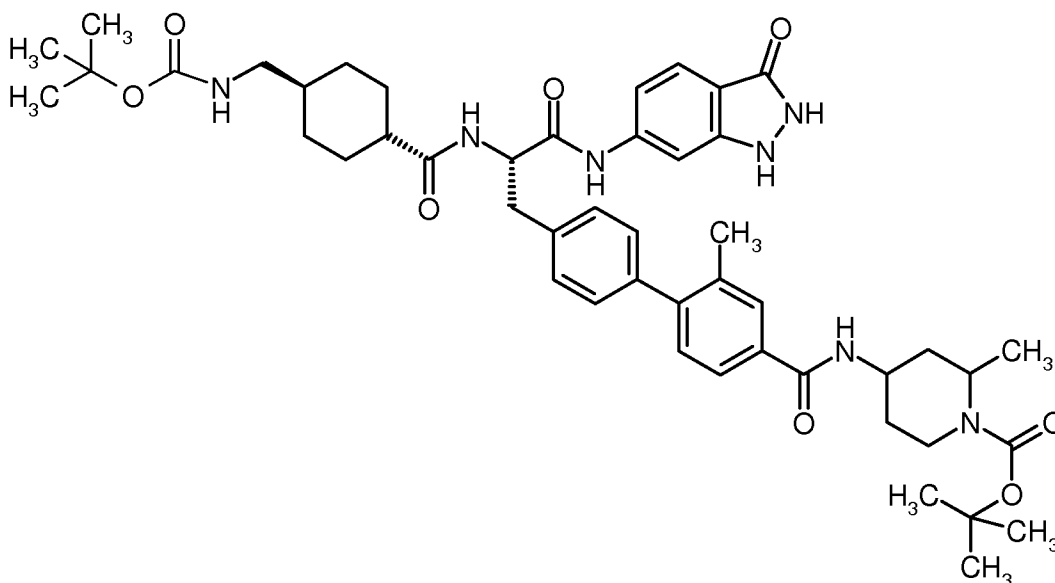
10

15 Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 896$ [M-H]⁻.

Beispiel 88A

tert-Butyl-4-[[[4'-{(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]-2-methylpiperidin-1-carboxylat



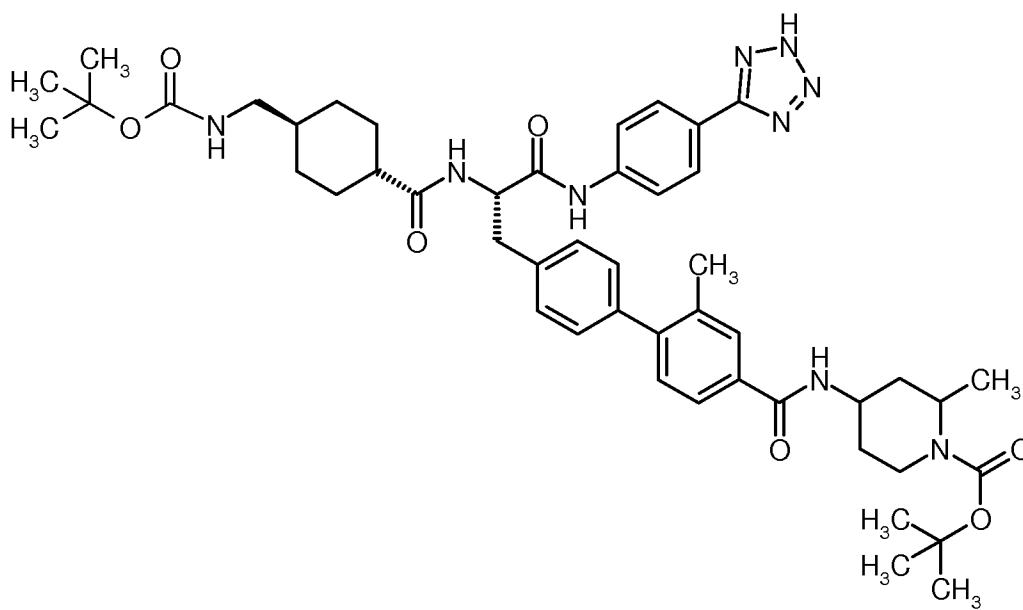
5

Eine Lösung von 100 mg (0.13 mmol) 4'-{(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 33 mg (0.15 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-amino-2-methylpiperidin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 58 mg (0.15 mmol) N-
 10 [(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methan-aminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.15 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 3 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt
 15 (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 52 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 864$ [M-H]⁻.

Beispiel 89A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]-2-methylpiperidin-1-carboxylat



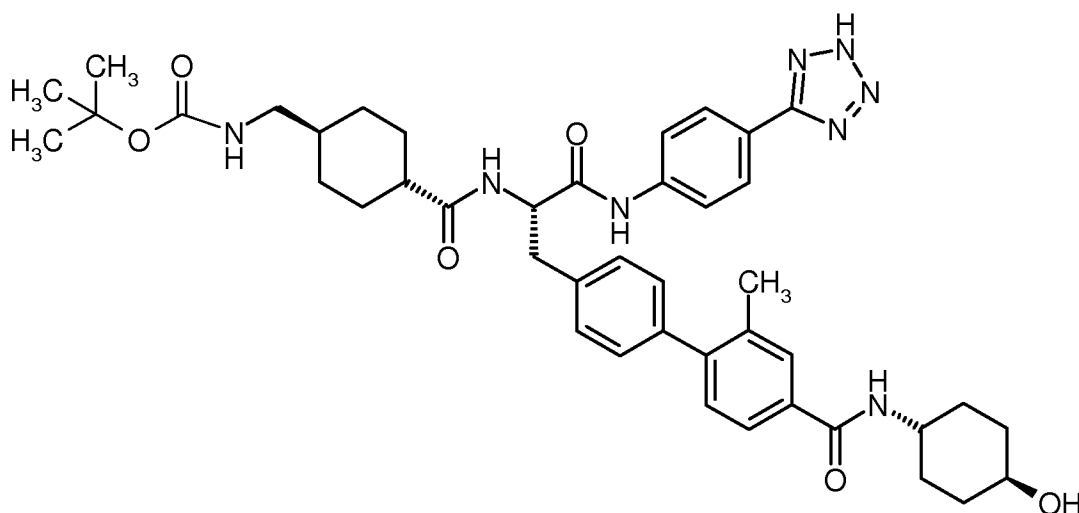
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 38 mg (0.18 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-amino-2-methylpiperidin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-
 10 [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 3 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zweimal mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 57 mg eines Gemisches aus der
 15 Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.20$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 876$ [M-H]⁻.

Beispiel 90A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbammat



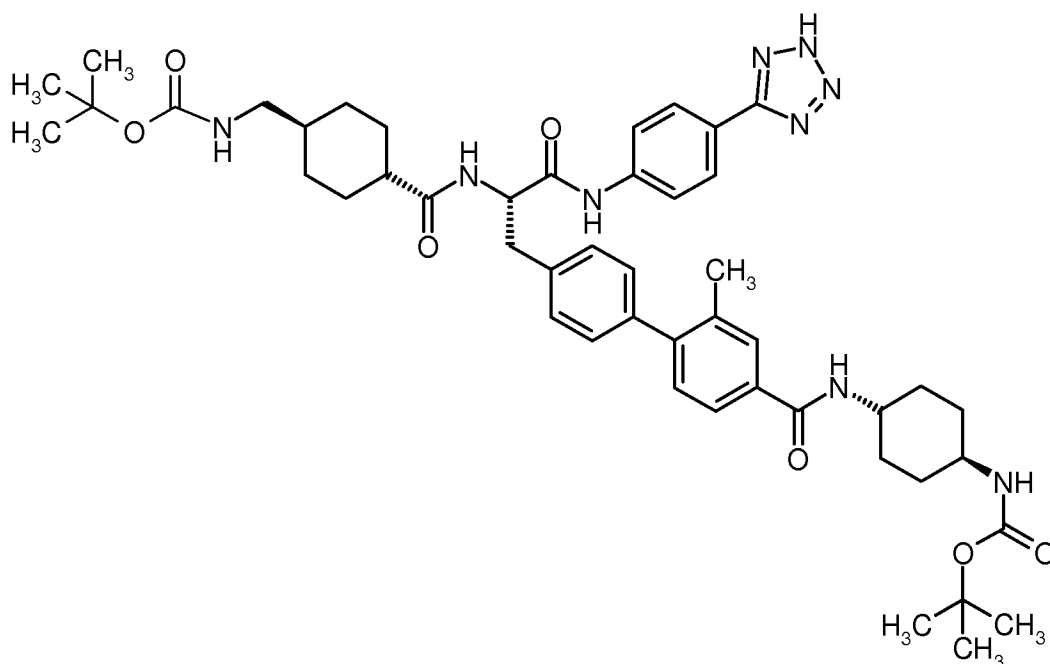
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 20 mg (0.18 mmol) *trans*-4-Aminocyclohexanol in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 42 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 777$ [M-H]⁻.

Beispiel 91A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-[4'-({*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]-cyclohexyl)methyl]carbamate



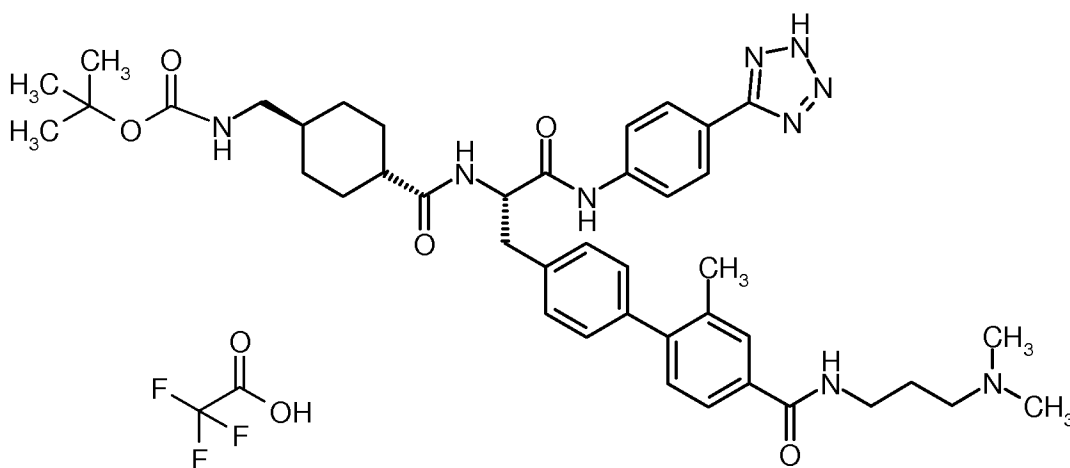
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 38 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-(*trans*-4-aminocyclohexyl)carbamate in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) N-
 10 [(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methan-aminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 52 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der
 15 nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 876$ [M-H]⁻.

Beispiel 92A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-(4'-[[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat



5

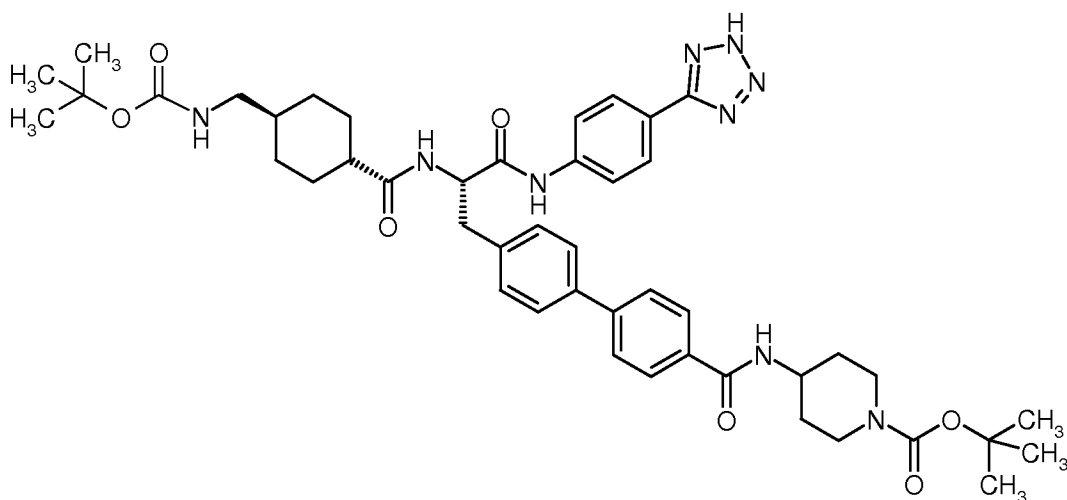
Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 18 mg (0.18 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylamin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0.4 ml *N,N*-Dimethylformamid wurde weitere 16 h bei RT gerührt. Nun wurden 28 mg (0.07 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat zugesetzt und das Gemisch wurde weitere 6 h bei RT gerührt, bevor das Reaktionsgemisch direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)) wurde. Man erhielt 86 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 764$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 93A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]biphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



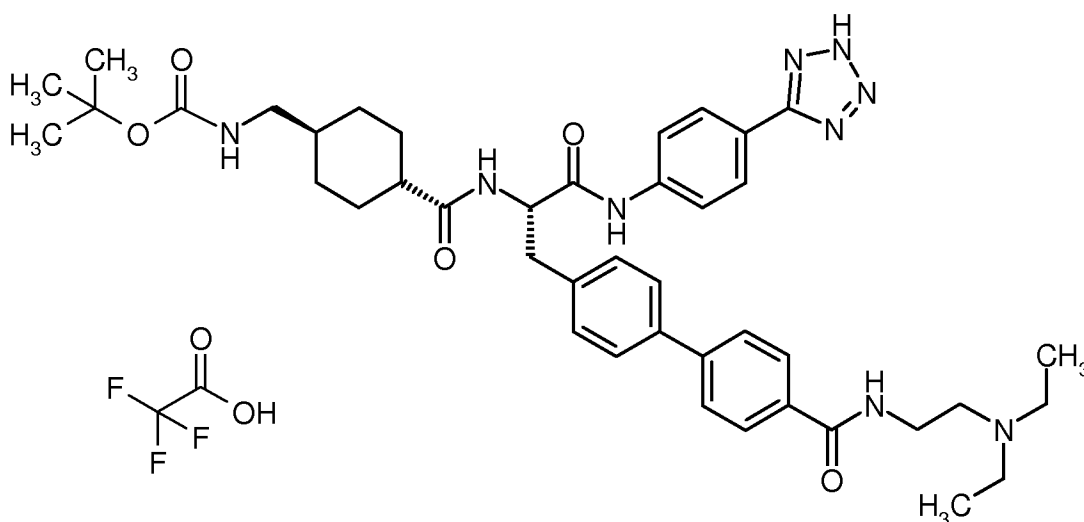
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-biphenyl-4-carbonsäure und 36 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 68 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 104 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 848$ [M-H]⁻.

Beispiel 94A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-({2-[diethylamino]ethyl}carbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat



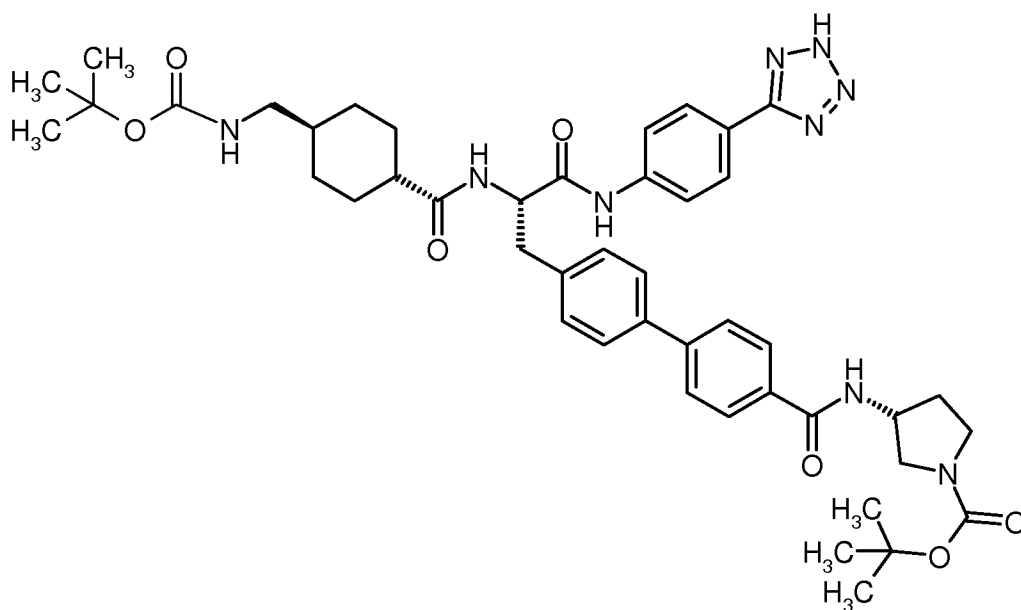
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-biphenyl-4-carbonsäure und 21 mg (0.18 mmol) Diethylaminoethylamin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 68 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylen]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 72 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 764$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 95A

tert-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]biphenyl-4-yl]carbonyl)-amino]pyrrolidin-1-carboxylat



5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-biphenyl-4-carbonsäure und 33 mg (0.18 mmol) (R)-(+)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-aminopyrrolidin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 68 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 81 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten

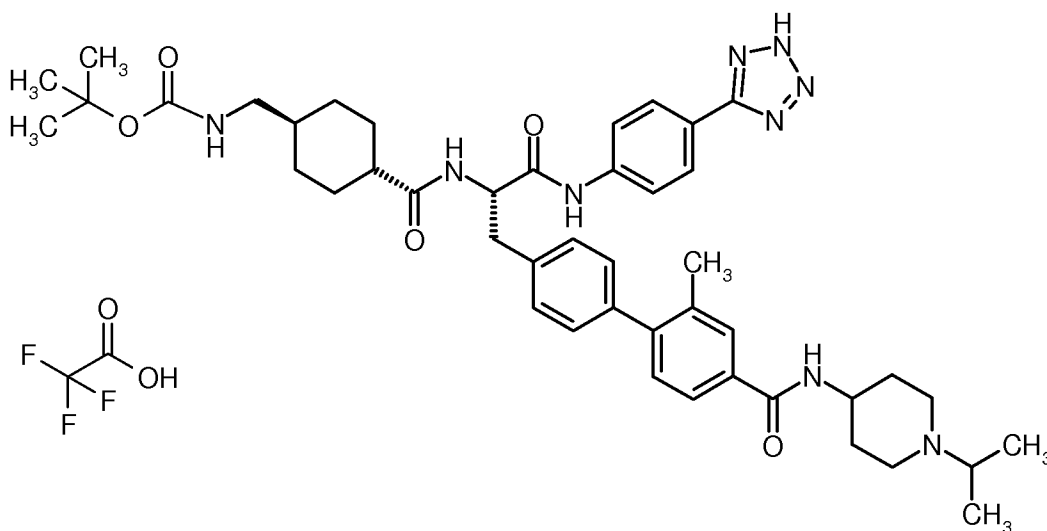
10

15 Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 834$ [M-H]⁻.

Beispiel 96A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-{4'-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat



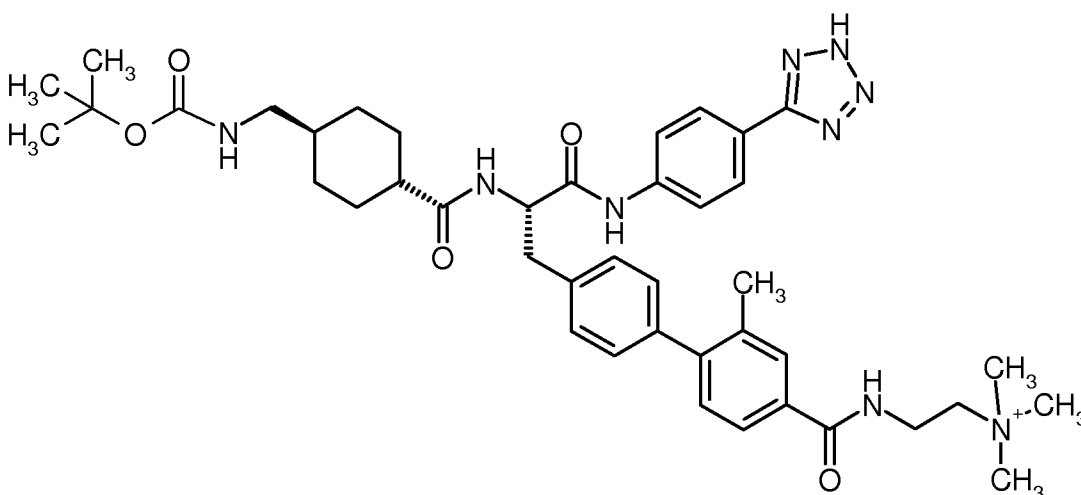
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 25 mg (0.18 mmol) 4-Amino-1-isopropylpiperidin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0.5 ml *N,N*-Dimethylformamid wurde weitere 7 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 43 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten
 15 Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.83$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 804$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 97A

2-[(4'-[(2S)-2-[[trans-4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]-N,N,N-trimethylethanaminium



5

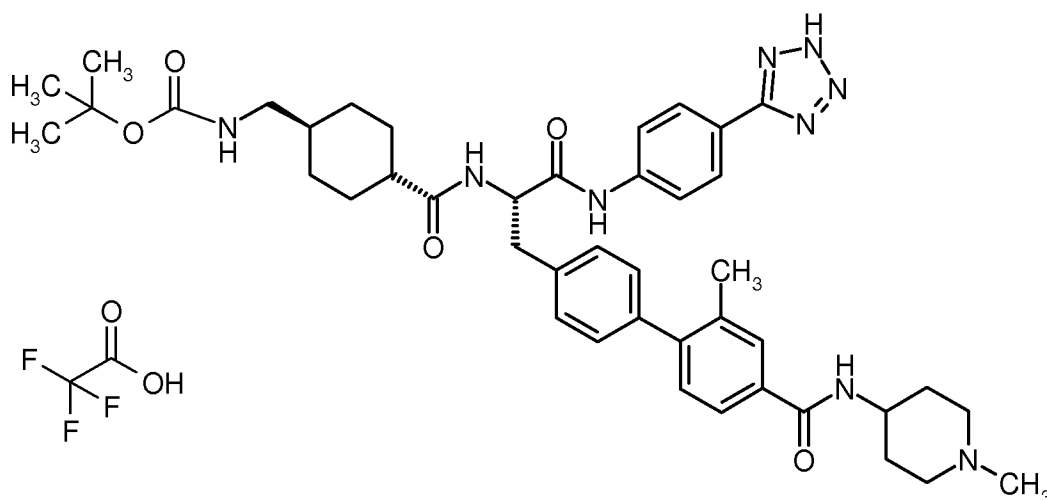
Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2S)-2-[[trans-4-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 25 mg (0.18 mmol) 2-Amino-N,N,N-trimethylethanamonium-Hydrochlorid in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 31 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten

10

15 Stufe eingesetzt wurde.

Beispiel 98A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat



5

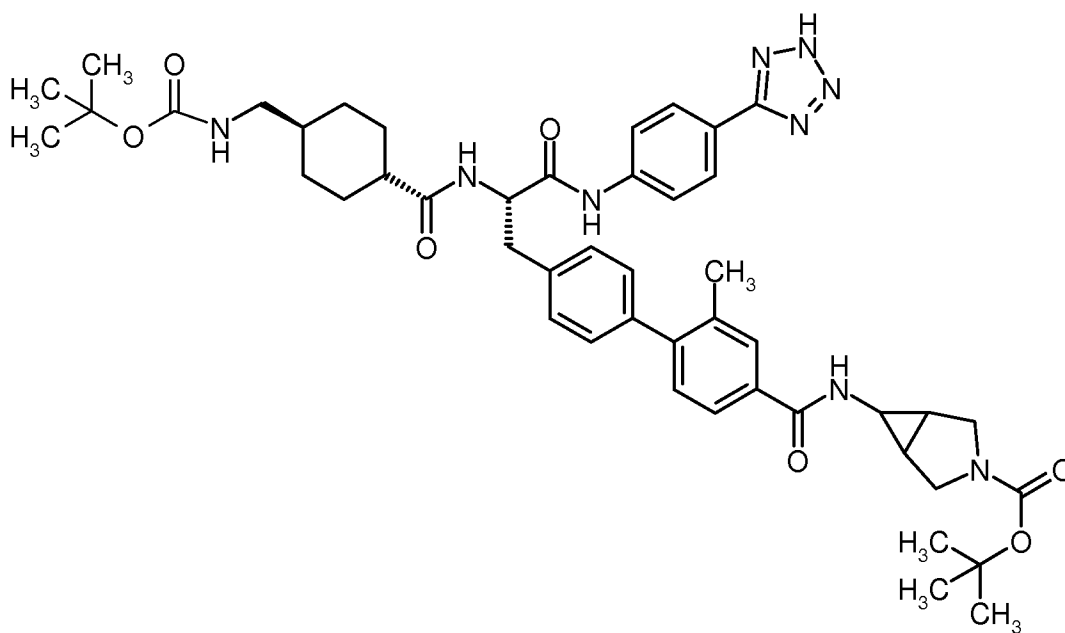
Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 20 mg (0.18 mmol) 4-Amino-1-methylpiperidin in 5 ml Tetrahydrofuran sowie 0.4 ml *N,N*-Dimethylformamid wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 27 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 776$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 99A

tert-Butyl-6-[(4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl}carbonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat



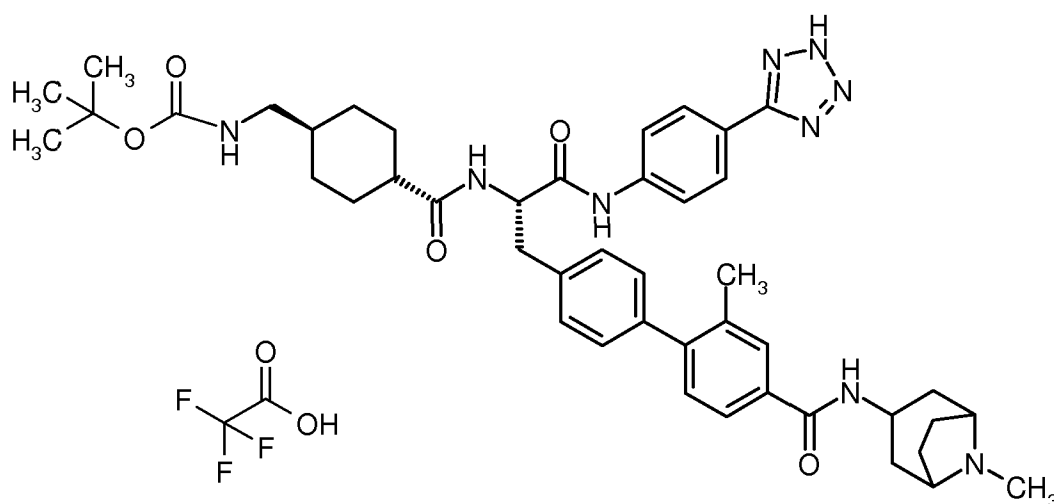
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 35 mg (0.18 mmol) 3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan in 5 ml Tetrahydrofuran sowie 0.4 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit
 10 67 mg (0.18 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt
 15 mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 65 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden
 15 entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 860$ [M-H]⁻.

Beispiel 100A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-{2'-methyl-4'-[(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbamoyl]-biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate-Trifluoracetat



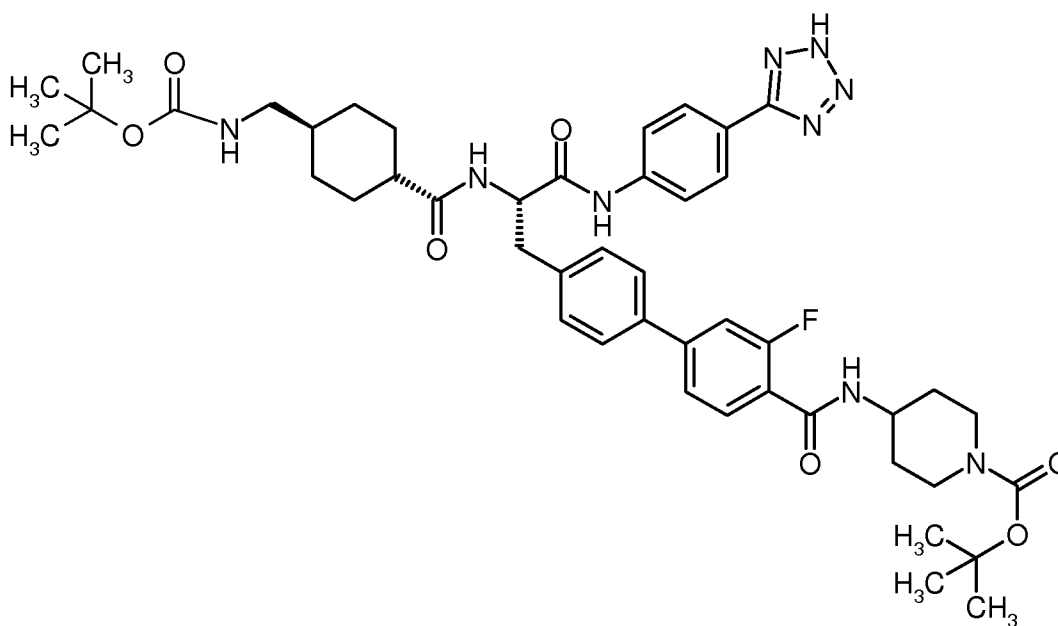
5

- Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 25 mg (0.18 mmol) 8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amin in 5 ml Tetrahydrofuran sowie 0.4 ml *N,N*-Dimethylformamid wurde mit 67 mg (0.18 mmol)
- 10 *N*-[(Dimethylamino)(*3H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methan-aminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 53 mg eines Gemisches
- 15 aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 802$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 101A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-fluorobiphenyl-4-yl]carbonyl)-amino]piperidin-1-carboxylat



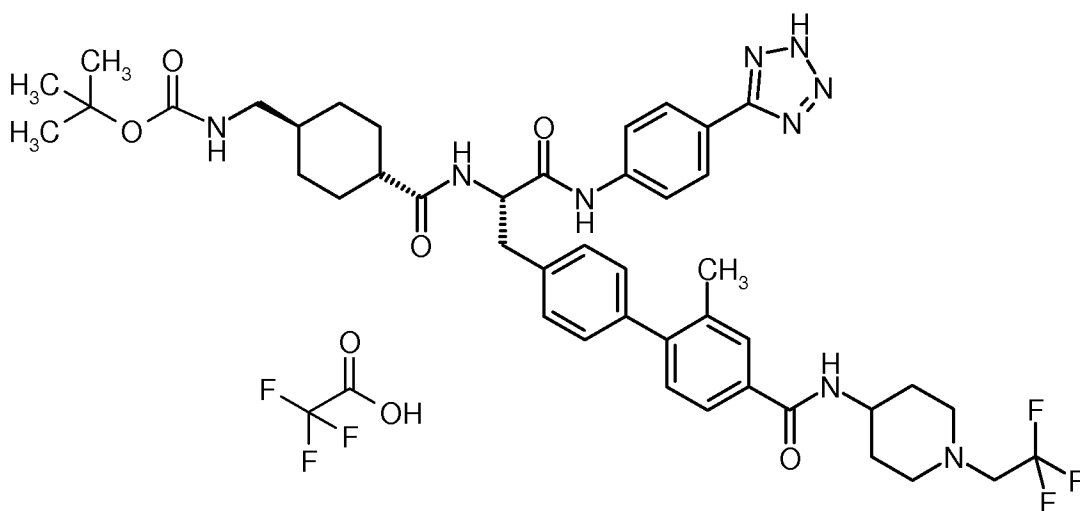
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-fluorobiphenyl-4-carbonsäure und 35 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiteren 29 mg (0.15 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat, 55 mg (0.15 mmol) *N*-[(Dimethyl-
 15 amino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.15 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin wurde nochmals 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 40 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 866$ [M-H]⁻.

Beispiel 102A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-(2'-methyl-4'-{[1-(2,2,2-trifluorethyl)piperidin-4-yl]carbamoyl}-biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamat-Trifluoracetat



5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 32 mg (0.18 mmol) 1-(2,2,2-Trifluorethyl)piperidin-4-amin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 47 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten

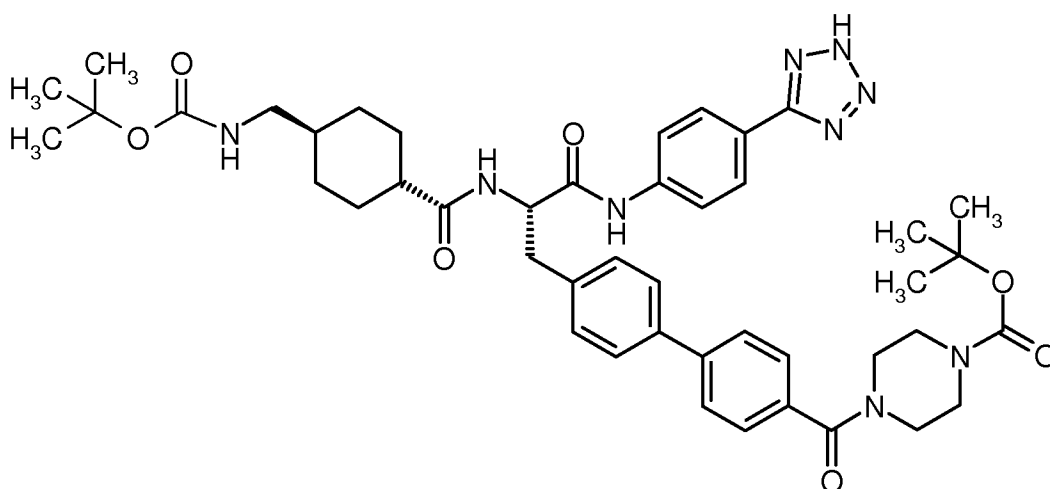
10

15 Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 844$ [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 103A

tert-Butyl-4-({4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]biphenyl-4-yl)-carbonyl)piperazin-1-carboxylat



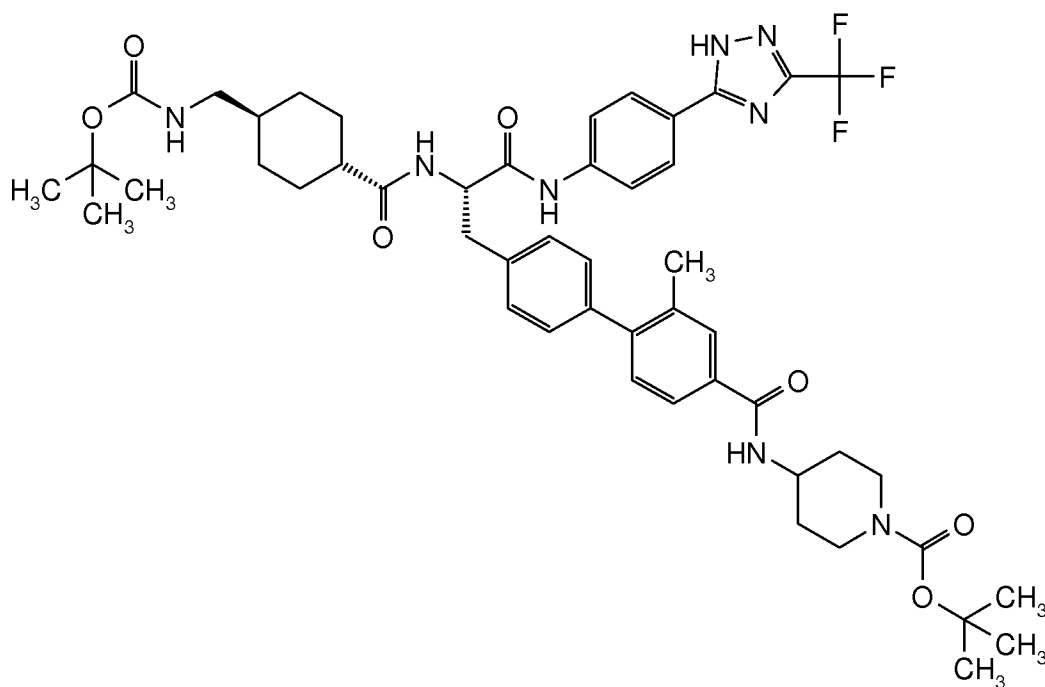
5

Eine Lösung von 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-biphenyl-4-carbonsäure und 33 mg (0.18 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperazin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 68 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 90 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.11 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 834 [M-H]⁻.

Beispiel 104A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-(4-[3-(trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl)amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



5

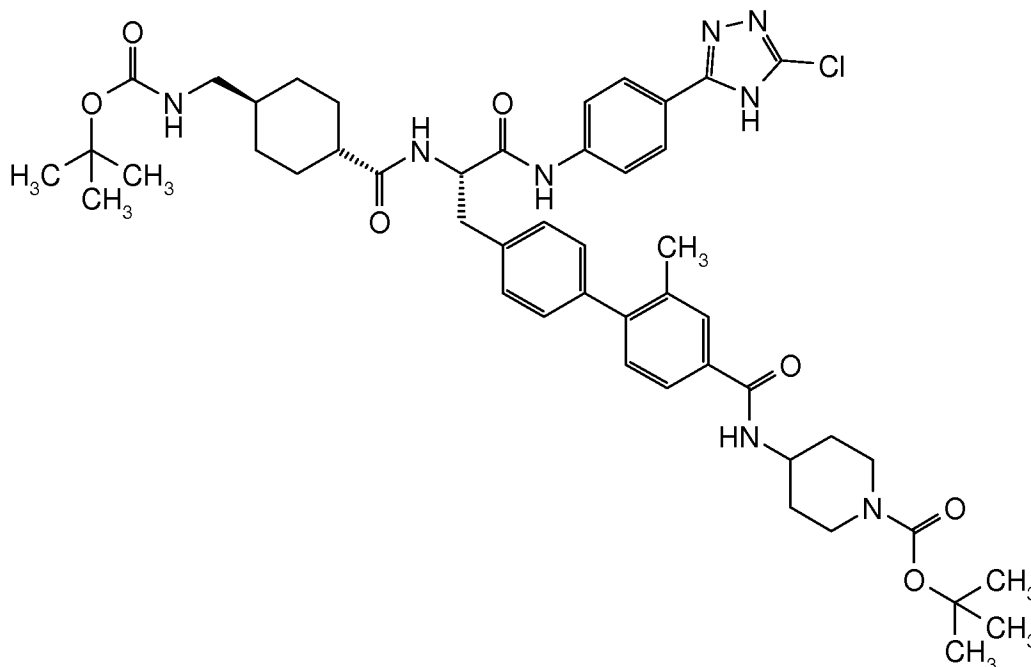
Eine Lösung von 125 mg (0.17 mmol) (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 79 mg (0.35 mmol) von 4-[3-(Trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]anilin in 1.25 ml Dimethylformamid wurden mit 0.09 ml (0.52 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 79 mg (0.21 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum
 15 getrocknet. Es wurden 57 mg (33% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.68 - 0.91 (m, 2 H), 1.06 - 1.30 (m, 4 H), 1.39 (m, 21 H), 1.49 - 1.83 (m, 7 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 2.20 - 2.26 (m, 3 H), 2.72 - 2.77 (m, 2 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 3.07 - 3.16 (m, 1 H), 3.83 - 4.03 (m, 2 H), 4.66 - 4.79 (m, 1 H), 6.70 - 6.86 (m, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 4 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.64 - 7.83 (m, 5 H), 7.94 - 8.04 (m, 2 H), 8.13 - 8.30 (m, 2 H),
 20 10.34 - 10.51 (s, 1 H), 15.11 - 15.24 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.28$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 929$ $[M-H]^-$.

Beispiel 105A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-{[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



Eine Lösung von 250 mg (0.35 mmol) (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 101 mg (0.52 mmol) von 4-(3-Chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)anilin in 2 ml Dimethylformamid wurden mit 0.18 ml (1.04 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 0.30 ml (0.52 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Es wurden nochmals 0.15 ml (0.26 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser verdünnt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Die Mischung wurde mit 10%iger Zitronensäure-Lösung versetzt, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der entstandene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 269 mg (73% d. Th., 84% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

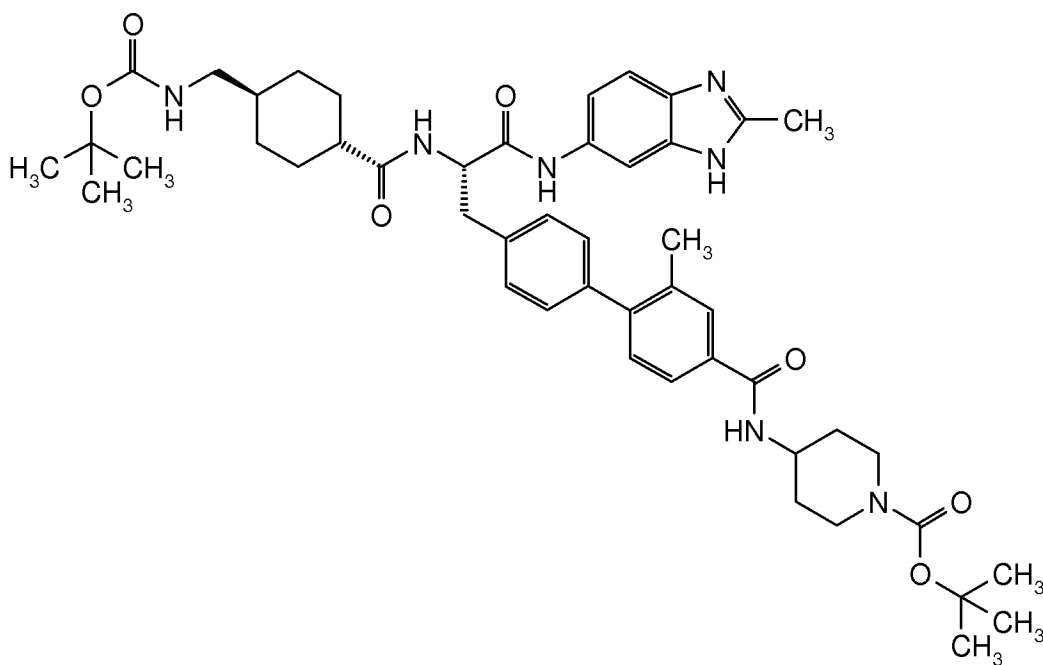
- 170 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.73 - 0.91 (m, 2 H), 1.04 - 1.31 (m, 4 H), 1.39 (m, 19 H), 1.50 - 1.74 (m, 4 H), 1.74 - 1.83 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.70 - 2.77 (m, 2 H), 2.79 - 2.98 (m, 3 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 3.88 - 4.02 (m, 3 H), 4.62 - 4.81 (m, 1 H), 6.73 - 6.83 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.37 (d, 2 H), 7.69 (d, 1 H), 7.76 (m, 3 H), 7.90 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 10.41 (br. s, 1 H), 14.70 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.20 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 895 [M-H]⁻.

Beispiel 106A

tert-Butyl-4-[[[(4'-{(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-[(2-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)-carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



Eine Lösung von 75 mg (0.10 mmol) (2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 31 mg (0.21 mmol) 2-Methyl-1*H*-benzimidazol-5-amin in 1 ml Dichlormethan wurden mit 0.05 ml (0.31 mmol) N,N-Diisopropylamin und 81 mg (0.16 mmol) (1*H*-Benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphonium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 23 mg (26% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

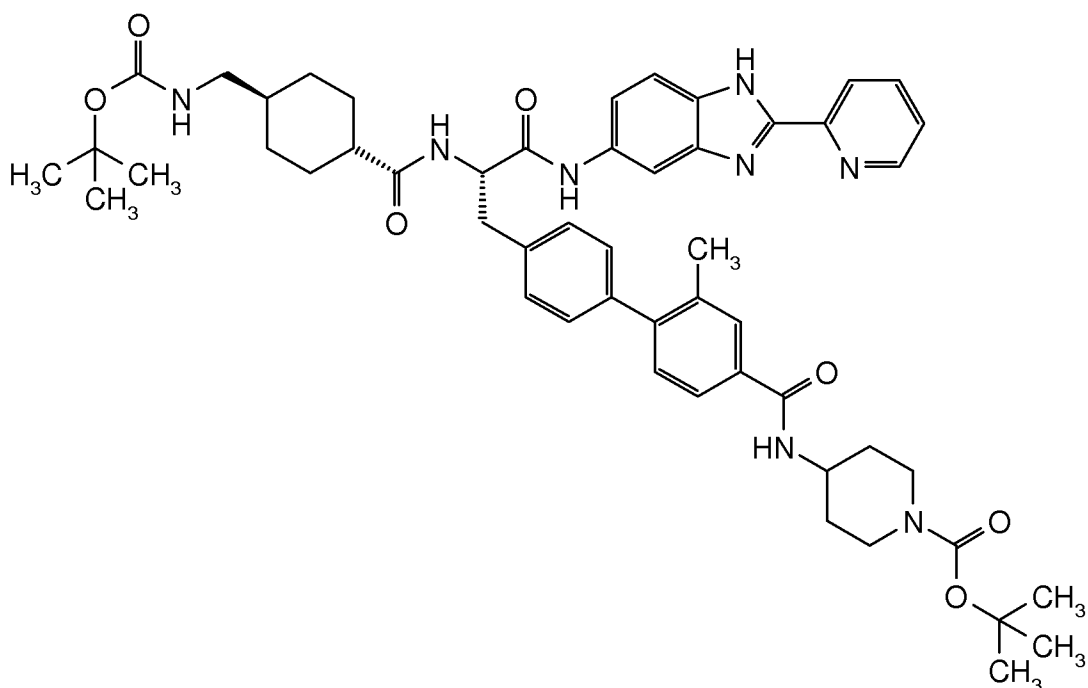
- 171 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.70 - 0.92 (m, 2 H), 1.06 - 1.30 (m, 4 H), 1.39 (m, 20 H), 1.49 - 1.83 (m, 7 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.70 - 2.83 (m, 5 H), 2.88 - 3.05 (m, 2 H), 3.05 - 3.17 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 3 H), 4.67 - 4.78 (m, 1 H), 6.72 - 6.85 (m, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 3 H), 7.37 (d, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 3 H), 8.14 - 8.33 (m, 3 H), 10.40 - 10.59 (m, 1 H), 14.54 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 851 [M+H]⁺.

Beispiel 107A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-[[2-(pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



Eine Lösung von 75 mg (0.10 mmol) (2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 44 mg (0.21 mmol) 2-(Pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-amin in 1 ml Dichlormethan wurden mit 0.05 ml (0.31 mmol) *N,N*-Diisopropylamin und 81 mg (0.16 mmol) (1*H*-Benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphonium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01%

- 172 -

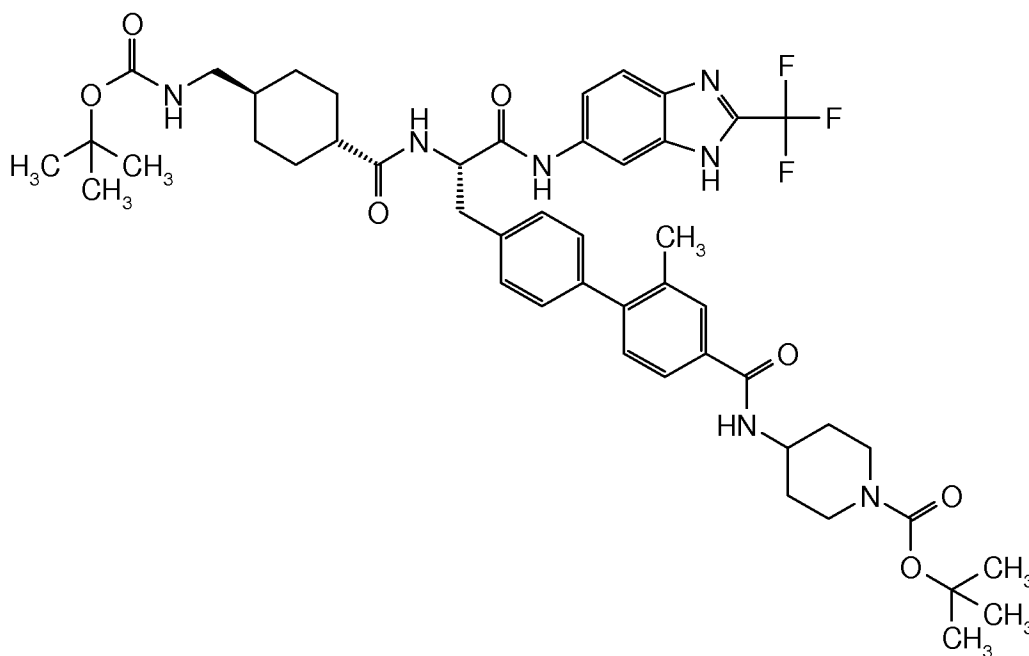
Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 49 mg (33% d. Th., 63% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.71 - 0.96 (m, 2 H), 1.39 (m, 32 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.69 - 2.79 (m, 1 H), 2.91 - 3.03 (m, 1 H), 3.05 - 3.19 (m, 1 H), 3.26 - 3.38 (m, 1 H),
 5 3.85 - 4.00 (m, 3 H), 4.71 - 4.81 (m, 1 H), 6.70 - 6.84 (m, 1 H), 7.18 - 7.42 (m, 6 H), 7.55 (d, 1 H),
 7.65 - 7.83 (m, 4 H), 8.08 - 8.32 (m, 4 H), 8.43 (d, 1 H), 8.84 (d, 1 H), 10.49 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 913 [M+H]⁺.

Beispiel 108A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-
 10 amino}-3-oxo-3-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-
 yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



Eine Lösung von 73 mg (0.10 mmol) (2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-
 amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-
 15 carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 31 mg (0.15 mmol) 2-(Trifluormethyl)-1*H*-
 benzimidazol-6-amin in 1 ml N,N-Dimethylformamid wurden mit 0.05 ml (0.31 mmol) N,N-
 Diisopropylamin und 46 mg (0.12 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-
 yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt.
 Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-
 20 Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am

- 173 -

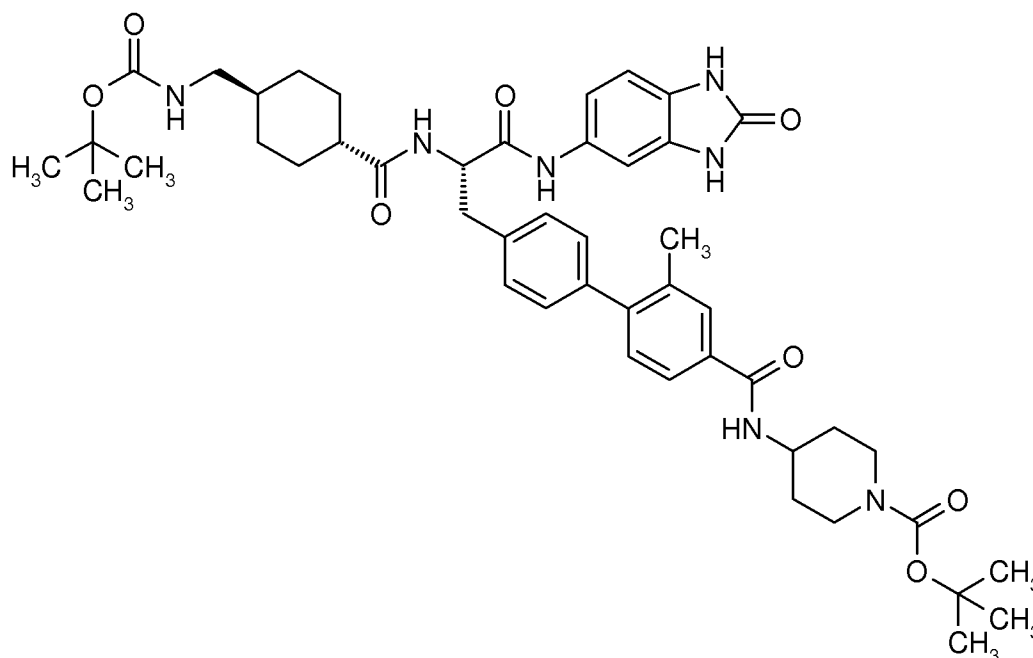
Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurden 66 mg (71% d. Th., 88% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.71 - 0.89 (m, 3 H), 1.04 - 1.30 (m, 7 H), 1.31 - 1.46 (m, 12 H), 1.48 - 1.88 (m, 8 H), 2.04 - 2.26 (m, 5 H), 2.74 (m, 5 H), 3.17 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.67 - 4.82 (m, 1 H), 6.71 - 6.85 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.31 - 7.46 (m, 3 H), 7.61 - 7.79 (m, 3 H), 8.20 (m, 3 H), 10.25 - 10.38 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 904 [M+H]⁺.

Beispiel 109A

tert-Butyl-4-[[[(4'-{(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



Eine Lösung von 73 mg (0.10 mmol) (2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 23 mg (0.15 mmol) 5-Amino-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on in 0.5 ml *N,N*-Dimethylformamid wurden mit 0.05 ml (0.31 mmol) *N,N*-Diisopropylamin und 46 mg (0.12 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert. Es

- 174 -

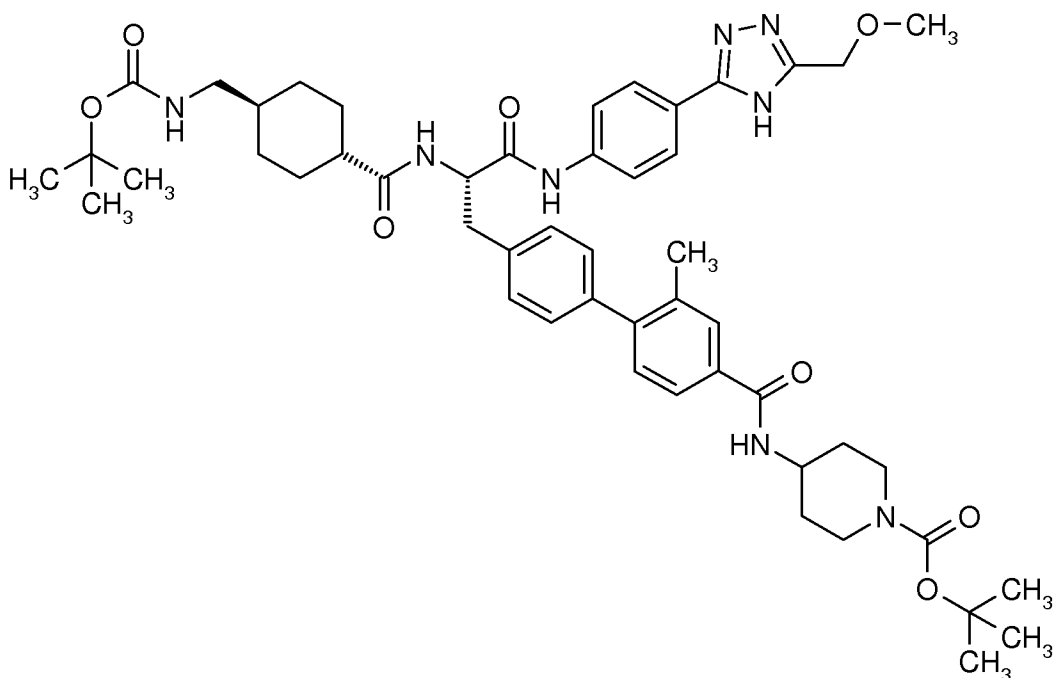
wurde mit Acetonitril, verdünnter Natriumhydroxid-Lösung, und Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 83 mg (92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 (m, 2 H), 1.05 - 1.47 (m, 25 H), 1.48 - 1.85 (m, 6 H), 2.11 (m, 1 H), 2.16 - 2.27 (m, 3 H), 2.69 - 2.78 (m, 3 H), 3.06 (m, 1 H), 3.81 - 4.07 (m, 3 H), 4.69
5 (m, 1 H), 6.68 - 6.87 (m, 2 H), 7.02 (dd, 1 H), 7.15 - 7.48 (m, 6 H), 7.64 - 7.80 (m, 2 H), 8.11 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 9.97 (s, 1 H), 10.53 (br. s, 2 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 904 [M+H]⁺.

Beispiel 110A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-
10 amino}-3-(4-[3-(methoxymethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl)amino)-3-oxopropyl]-2-methyl-
biphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



Eine Lösung von 125 mg (0.17 mmol) (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]-
methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl]-2'-
15 methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 83 mg (0.35 mmol) 4-[3-(Methoxymethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-
5-yl]anilinhydrochlorid in 1.25 ml N,N-Dimethylformamid wurden mit 0.09 ml (0.52 mmol) N,N-
Diisopropylamin und 79 mg (0.21 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-
yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt.
Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert. Es

- 175 -

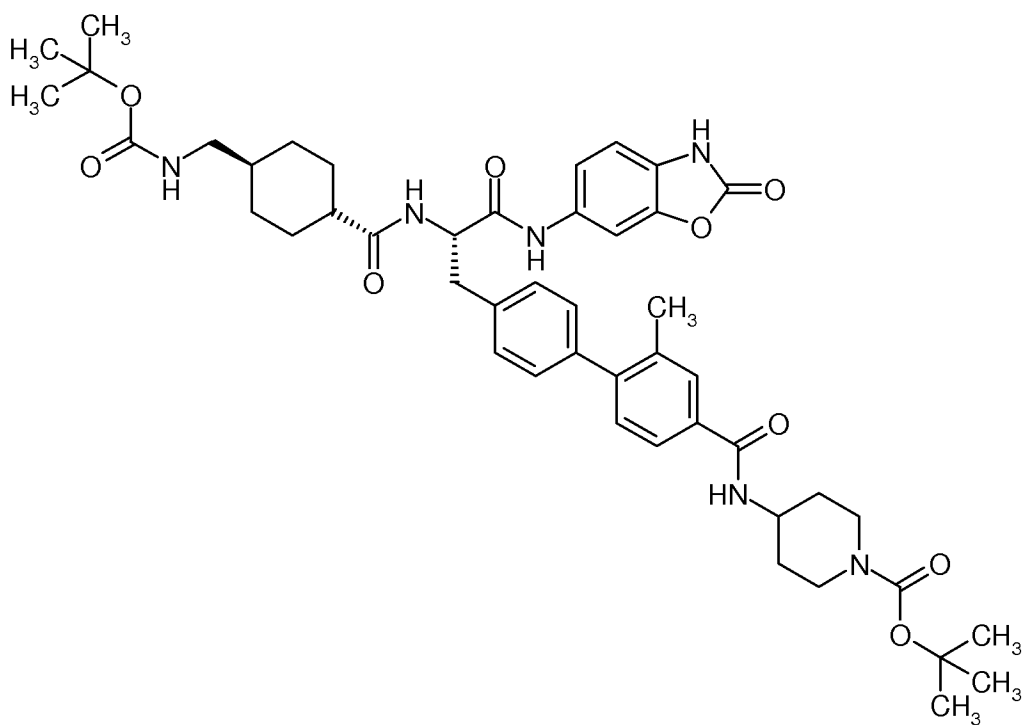
wurde mit Acetonitril, verdünnter Natriumhydroxid-Lösung, und Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurden 43 mg (24% d. Th., 89% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.70 - 0.93 (m, 2 H), 1.04 - 1.83 (m, 30 H), 2.04 - 2.18 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.74 (m, 6 H), 3.05 - 3.19 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.90 - 4.00 (m, 1 H), 4.43 - 4.59 (m, 2 H), 4.69 - 4.79 (m, 1 H), 6.71 - 6.82 (m, 1 H), 7.17 - 7.42 (m, 6 H), 7.65 - 7.77 (m, 4 H), 7.93 (d, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 10.30 (s, 1 H).

10 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 907 [M+H]⁺.

Beispiel 111A

tert-Butyl-4-[[[(4'-{(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



15

Eine Lösung von 100 mg (0.14 mmol) (2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 42 mg (0.28 mmol) von 6-Amino-1,3-

- 176 -

benzoxazol-2(3*H*)-on in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 0.07 ml (0.42 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 63 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser verdünnt und der entstandene Feststoff abfiltriert.

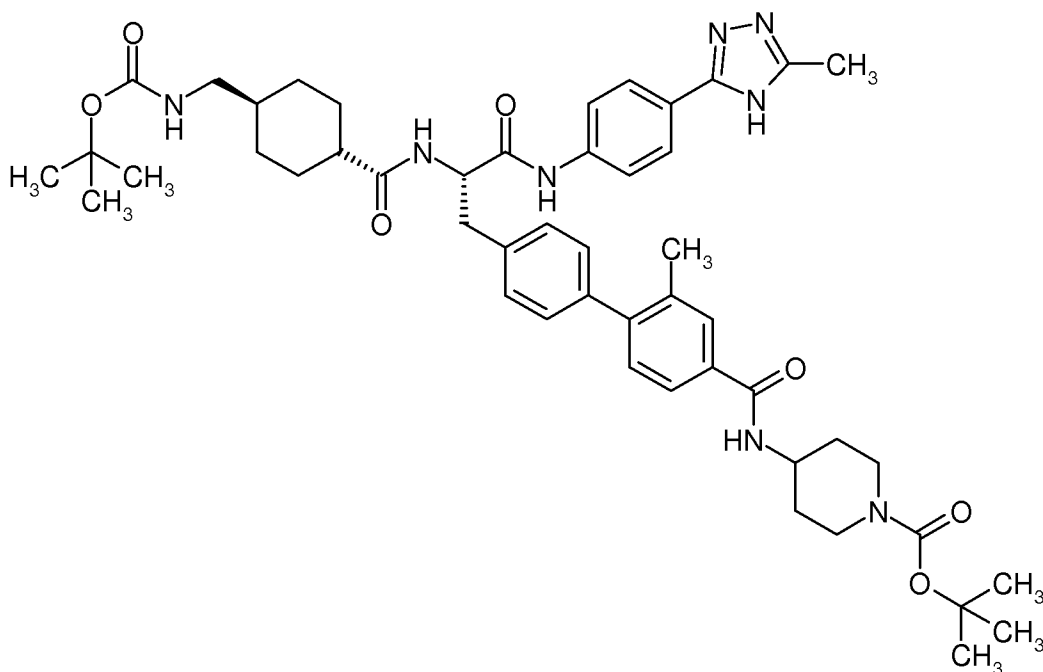
- 5 Es wurde mit 0.5N Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und Diethylether gewaschen und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 109 mg (84% d. Th., 91% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 (br. s., 3 H), 1.04 (d, 4 H), 1.08 - 1.27 (m, 2 H), 1.39 (d, 18 H), 1.57 - 1.86 (m, 3 H), 2.11 (br. s., 1 H), 2.17 - 2.28 (m, 4 H), 2.67 - 2.99 (m, 5 H), 3.04 - 3.14
10 (m, 1 H), 3.96 (br. s., 4 H), 4.70 (d, 1 H), 6.67 - 6.85 (m, 1 H), 7.08 - 7.42 (m, 7 H), 7.59 (s, 1 H), 7.67 - 7.84 (m, 3 H), 7.95 (s, 1 H), 10.21 (br. s., 1 H), 11.47 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.17 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 851 [M-H]⁻.

Beispiel 112A

- tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-
15 amino}-3-{[4-(3-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



Eine Lösung von 73 mg (0.1 mmol) (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-

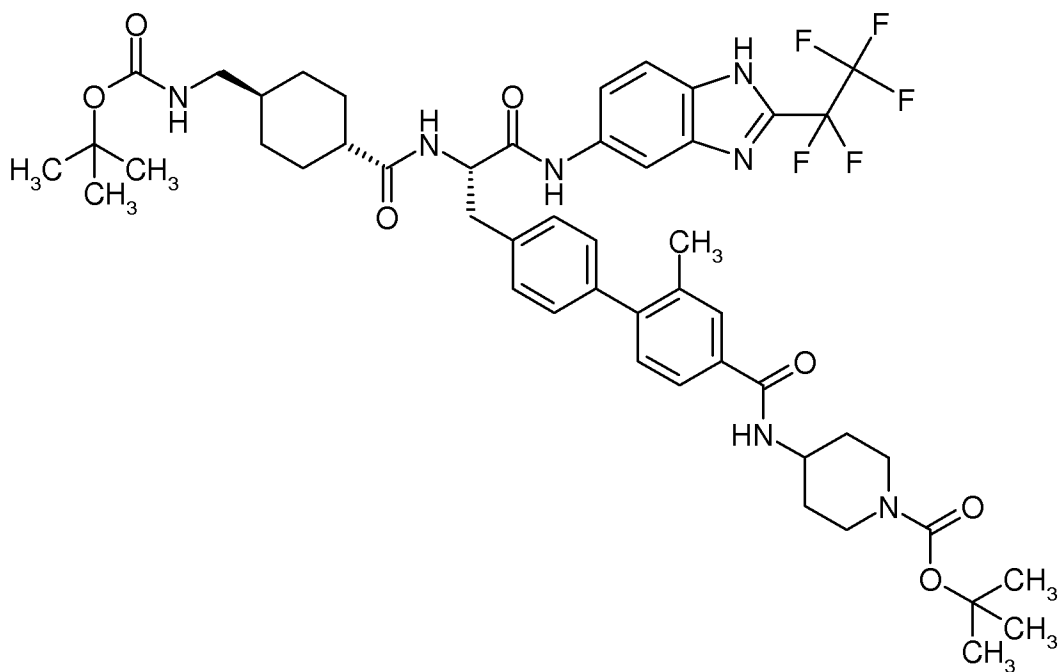
- 177 -

methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 26 mg (0.15 mmol) von 4-(3-Methyl-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)anilin in 1.1 ml Dimethylformamid wurden mit 0.05 ml (0.3 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 46 mg (0.1 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, am Rotationsverdampfer eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 25 mg (27% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 875$ $[M-H]^-$.

10 **Beispiel 113A**

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



15 Eine Lösung von 100 mg (0.14 mmol) (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 79 mg (0.28 mmol) von 2-(Pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-amin-Hydrochlorid in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 0.07 ml (0.4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 63 mg (0.16 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei

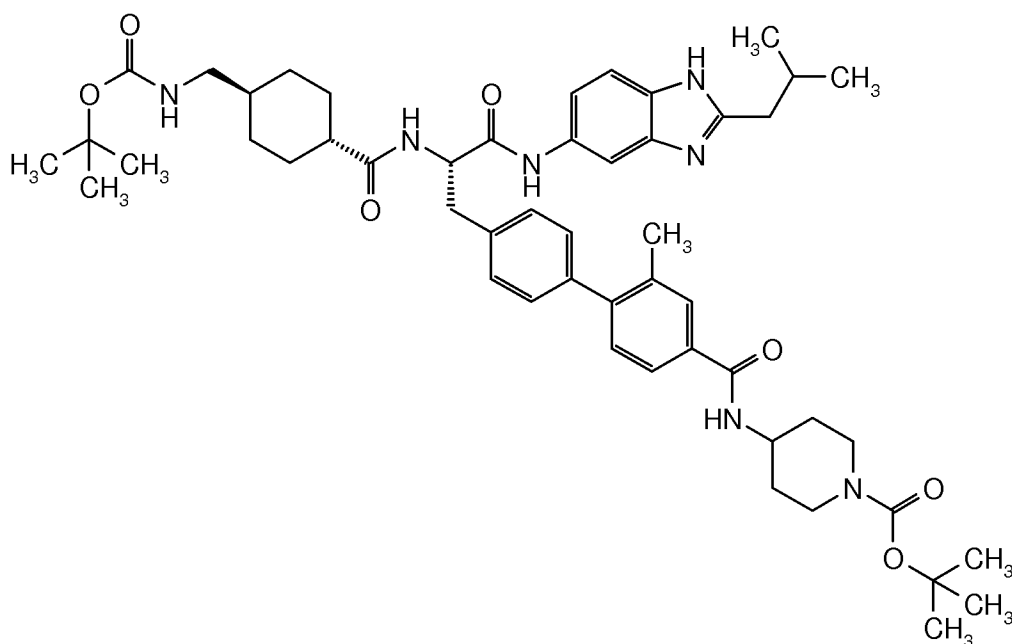
- 178 -

RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 87 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.72 - 0.88 (m, 2 H), 1.01 - 1.28 (m, 5 H), 1.33 - 1.46 (m, 18 H), 1.50 - 1.86 (m, 7 H), 2.07 - 2.16 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.69 - 2.77 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.06 - 3.18 (m, 1 H), 3.83 - 4.05 (m, 4 H), 4.65 - 4.86 (m, 1 H), 6.68 - 6.85 (m, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 4 H), 7.37 (m, 3 H), 7.63 - 7.76 (m, 3 H), 8.07 - 8.14 (m, 1 H), 8.17 - 8.31 (m, 2 H), 10.27 (s, 1 H).
- 10 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.26 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 952 [M-H]⁻.

Beispiel 114A

tert-Butyl-4-[[[(4'-{(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-[(2-isobutyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)-carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



15

Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) (2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 53 mg (0.28 mmol) 2-Isobutyl-1*H*-benzimidazol-5-amin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 72 µl (0.42 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 83 mg (0.42

20 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-

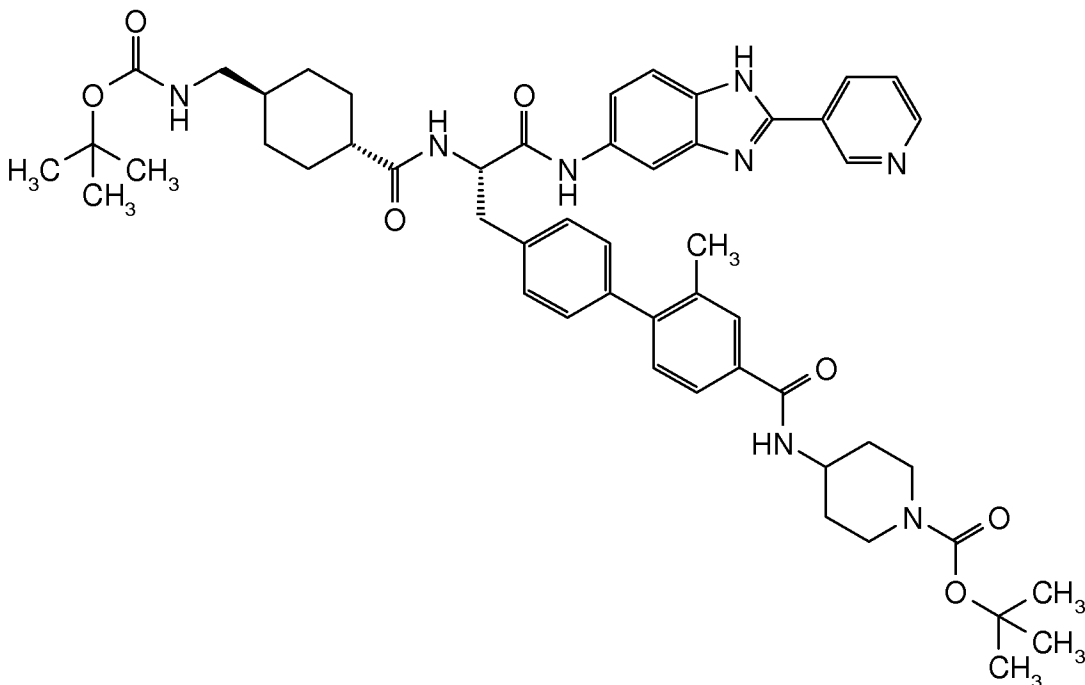
- 179 -

methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt. Der Rückstand mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 134 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 892$ [M-H]⁻.

Beispiel 115A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[2-(pyridin-3-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



10

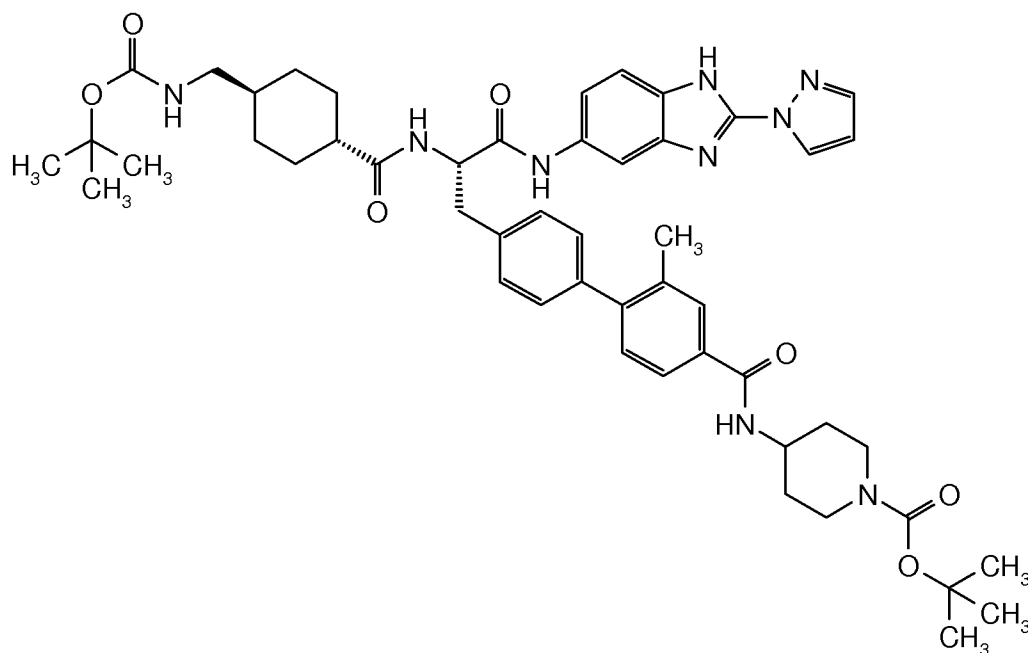
Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 58 mg (0.28 mmol) 2-(Pyridin-3-yl)-1*H*-benzimidazol-5-amin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 72 μ l (0.42 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 63

15 mg (0.16 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt. Der Rückstand mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 153 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.10$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 913$ [M-H]⁻.

Beispiel 116A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-[[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



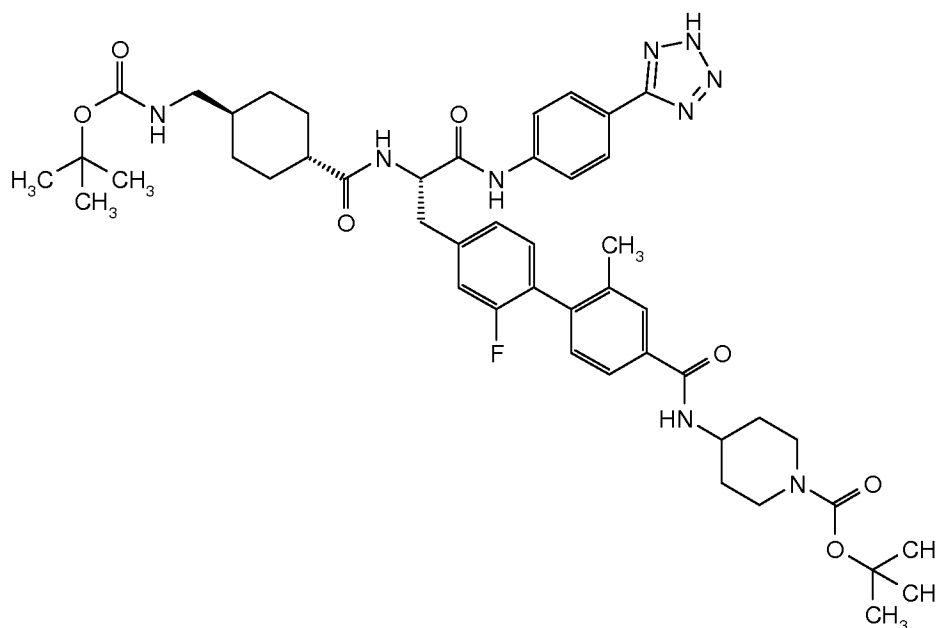
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) (2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 55 mg (0.28 mmol) 2-(1*H*-Pyrazol-1-yl)-1*H*-benzimidazol-5-amin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 72 μ l (0.42 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 63 mg (0.16 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt. Der Rückstand mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 159 mg (100% d. Th., 94% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.19 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 902 [M-H]⁻.

Beispiel 117A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2'-fluor-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



5

Eine Lösung von 103 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2'-fluor-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 35 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat in 5 ml Tetrahydrofuran wurde mit 67 mg (0.18 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.03 ml (0.18 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Man erhielt 85 mg eines Gemisches aus der Titelverbindung und des korrespondierenden entschützten Amins, welches direkt in der nächsten

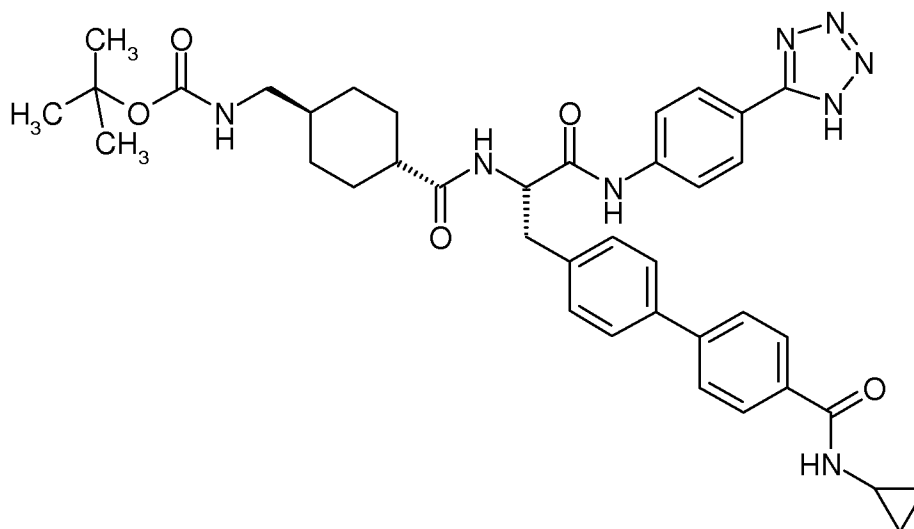
10

15 Stufe eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 880$ [M-H]⁻.

Beispiel 118A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-(cyclopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate

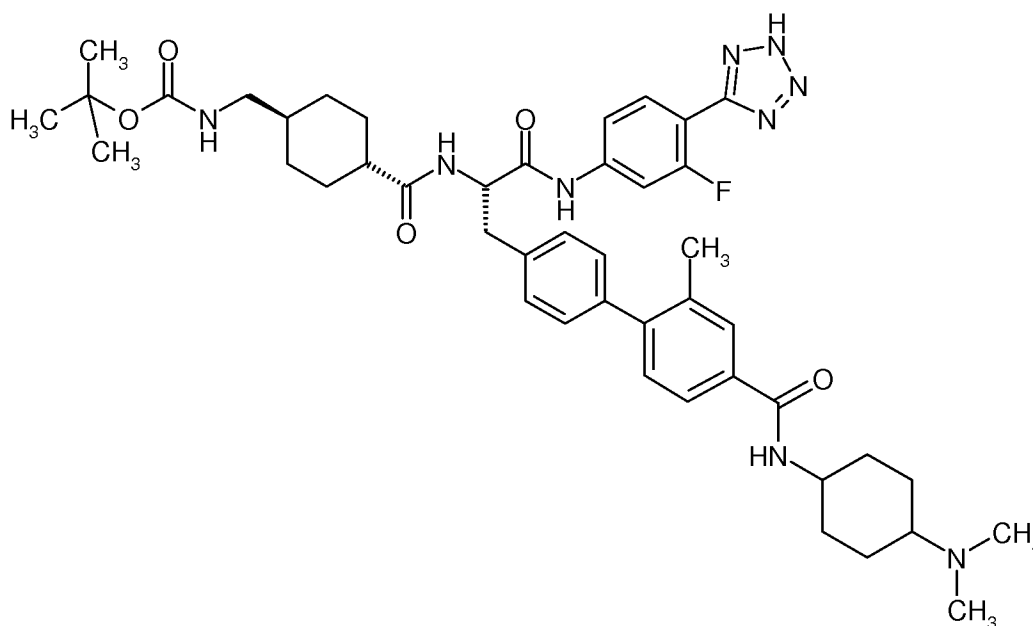


- 5 4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-[4-(1*H*-
tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (150 mg, 0.24 mmol) und [4-(Cyclopropyl-
carbamoyl)phenyl]boronsäure (74 mg, 0.36 mmol) wurden in Dimethylsulfoxid (1.8 ml) gelöst und
mit Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (28 mg, 24 μ mol), Natriumcarbonat (76 mg, 0.72
mmol) und Wasser (0.36 ml, 20 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 120 min bei 110°C
10 in der Mikrowelle (Biotage Initiator) gerührt, abgekühlt, filtriert und chromatographisch via HPLC
(Methode 11) gereinigt. Man erhielt 40 mg (24% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 748.4 $[M+H]^+$.

Beispiel 119A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-[[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)-methyl]carbammat



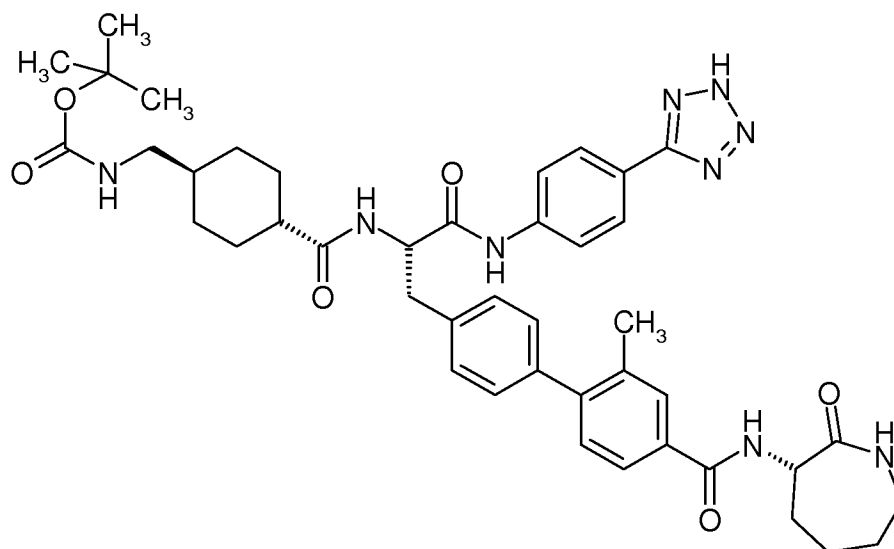
5

Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 61 mg (0.43 mmol) *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in 2.0 ml Dimethylformamid wurde mit 0.11 ml (0.64 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 163 mg
 10 (0.43 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 48 h bei 30°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 11) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 37 mg (21% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 824.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 120A

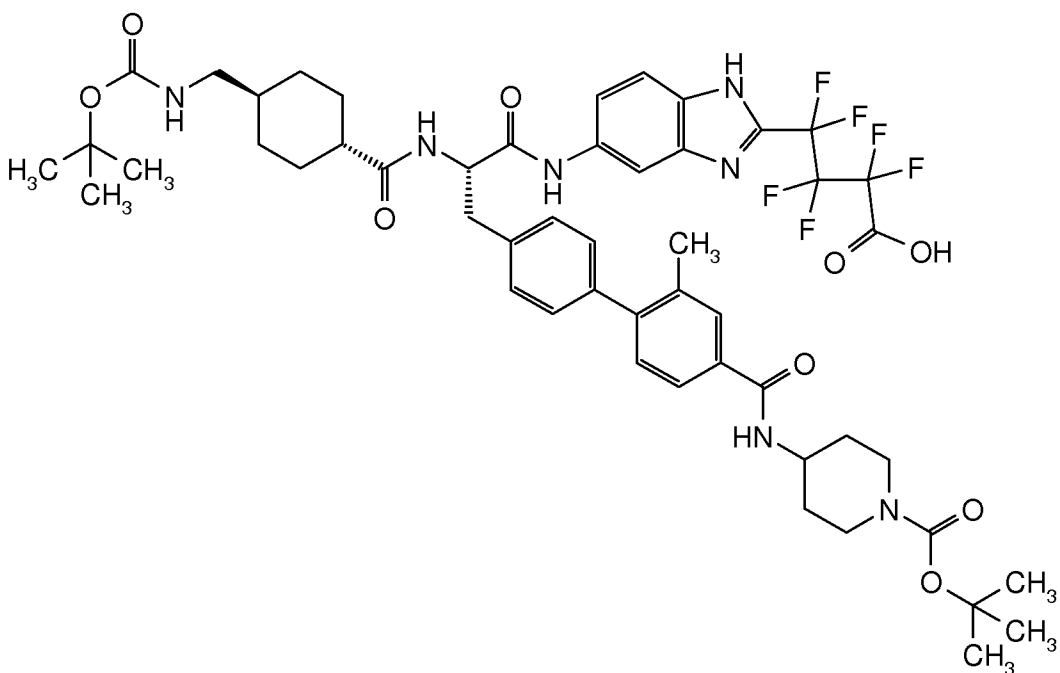
tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-(2'-methyl-4'-{[(*3S*)-2-oxoazepan-3-yl]-carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]-cyclohexyl)methyl]carbamate



- 5 Eine Lösung aus 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 37.6 mg (0.3 mmol) (*S*)-3-Aminoheptahydro-2*H*-azepin-2-on in 1.25 ml Dimethylformamid wurden mit 77 μ l (0.4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 83.7 mg (0.2 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-
- 10 methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 74 mg (47% d. Th., 84% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 15 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.00 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 792 [M-H]⁻.

Beispiel 121A

4-(5-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-{{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure

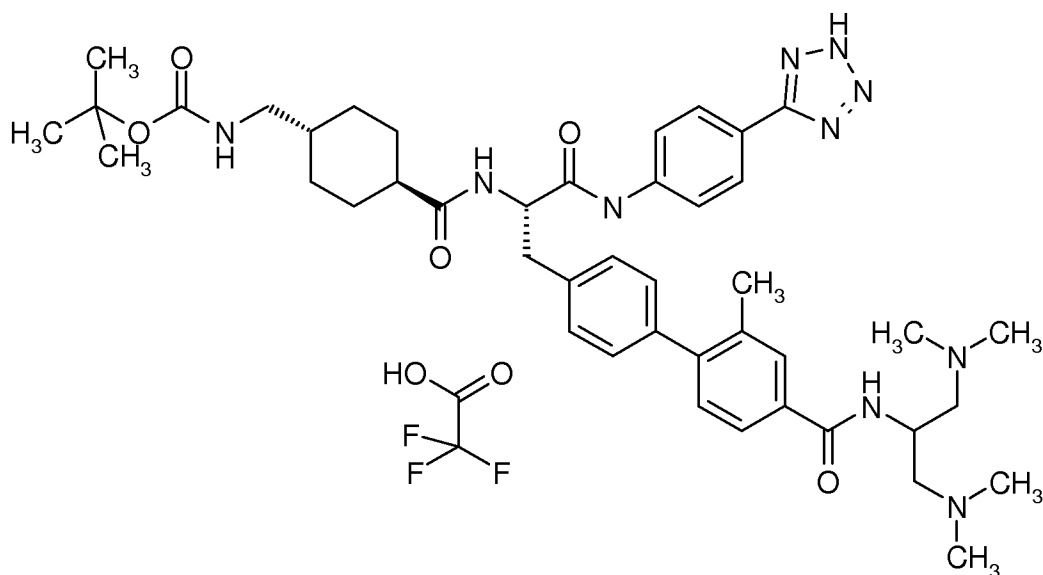


5

- Eine Lösung von 275 mg (0.38 mmol) (2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-{{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure in 5 ml Dimethylformamid wurden mit 0.27 ml (1.52 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 174 mg (0.46 mmol) HATU versetzt und 3 d bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 75 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 1030$ [M-H]⁻.

Beispiel 122A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[1,3-bis(dimethylamino)propan-2-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate-Trifluoracetat



5

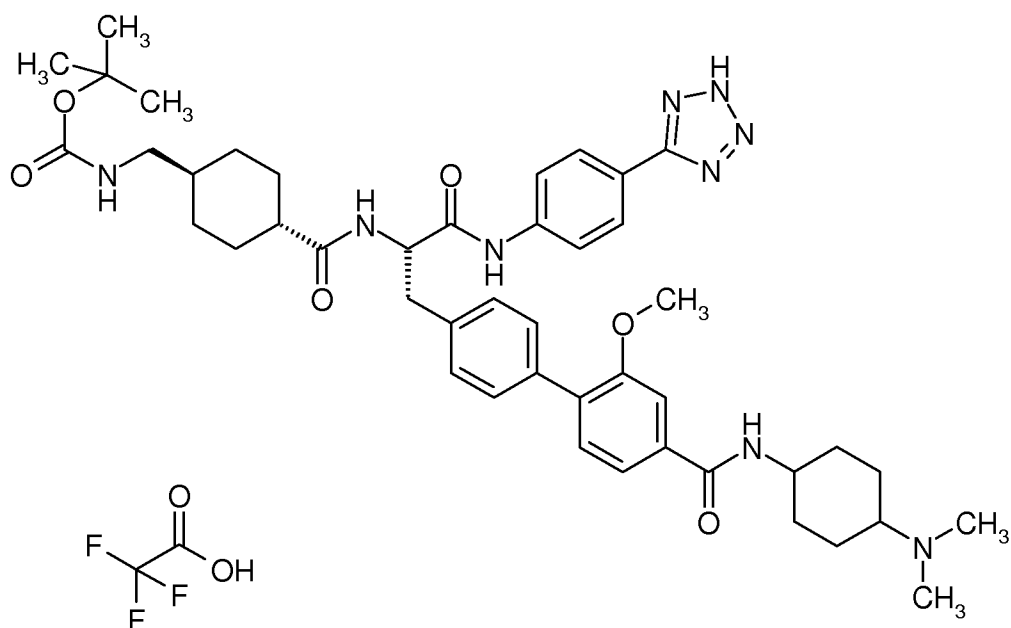
Eine Lösung aus 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 42.6 mg (0.29 mmol) N^1,N^1,N^3,N^3 -Tetramethylpropan-1,2,3-triamin in 1.25 ml Dimethylformamid wurden mit 77 μ l (0.44 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 83.7 mg (0.22 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)-methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 72 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 106 mg (56% d. Th., 72% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.70 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 809 [M-H]⁻.

Beispiel 123A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]carbamoyl}-cyclohexyl)methyl]-carbamate-Trifluoracetat



5

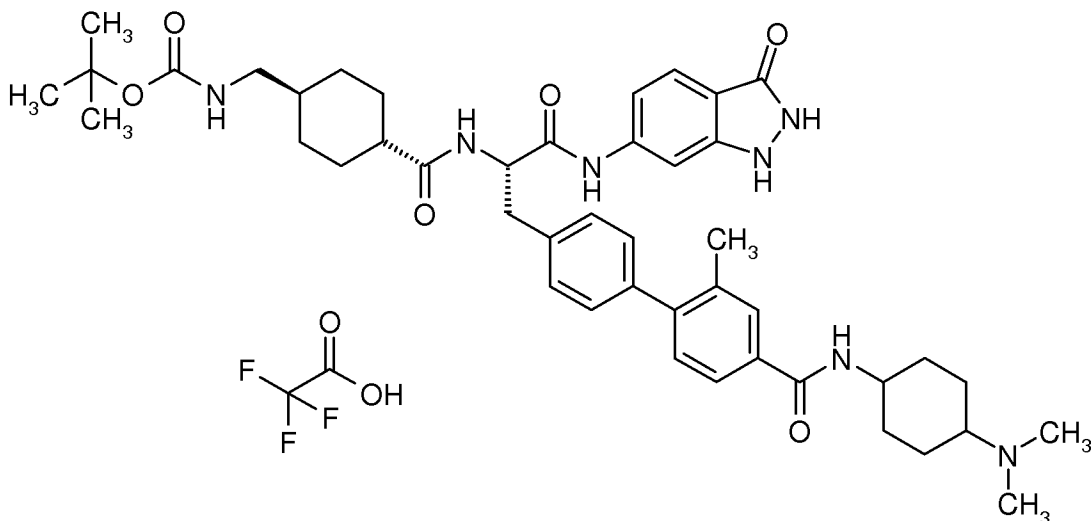
Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino)-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methoxybiphenyl-4-carbonsäure und 24.5 mg (0.17 mmol) (N,N-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in 1 ml Dimethylformamid und 2 ml Tetrahydrofuran wurden mit 30 µl (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 65.4 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 68 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.81 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 822 [M-H]⁻.

Beispiel 124A

tert-Butyl-1-[[*trans*-4-((2*S*)-3-(4'-[[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]-methyl]carbamate-Trifluoracetat

5

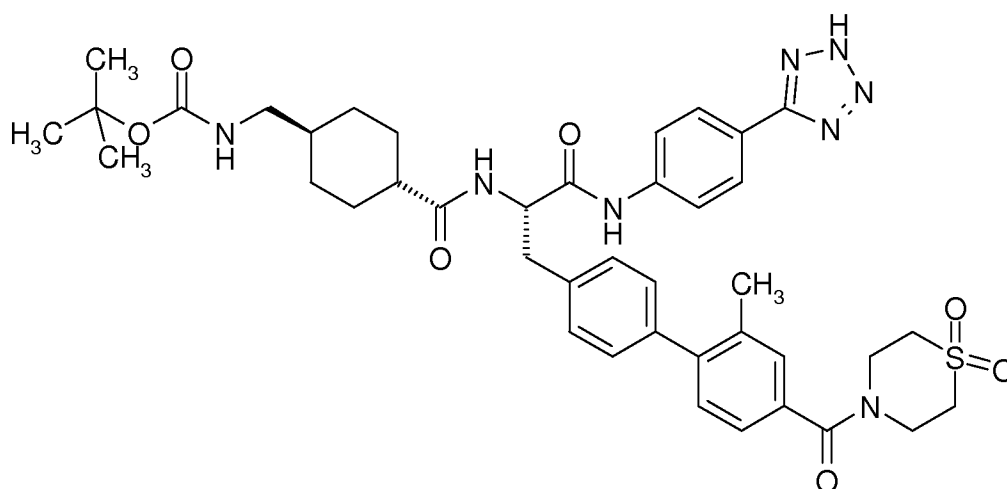


Eine Lösung aus 66 mg (0.1 mmol) 4'-{(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 16.8 mg (0.12 mmol) *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in
 10 1 ml Dimethylformamid und 1 ml Tetrahydrofuran wurden mit 21 µl (0.12 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 45.0 mg (0.12 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 15 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 82 mg (73% d. Th., 79% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.79$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 794$ [M-H]⁻.

Beispiel 125A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-{4'-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl)cyclohexyl)methyl]-carbammat



5

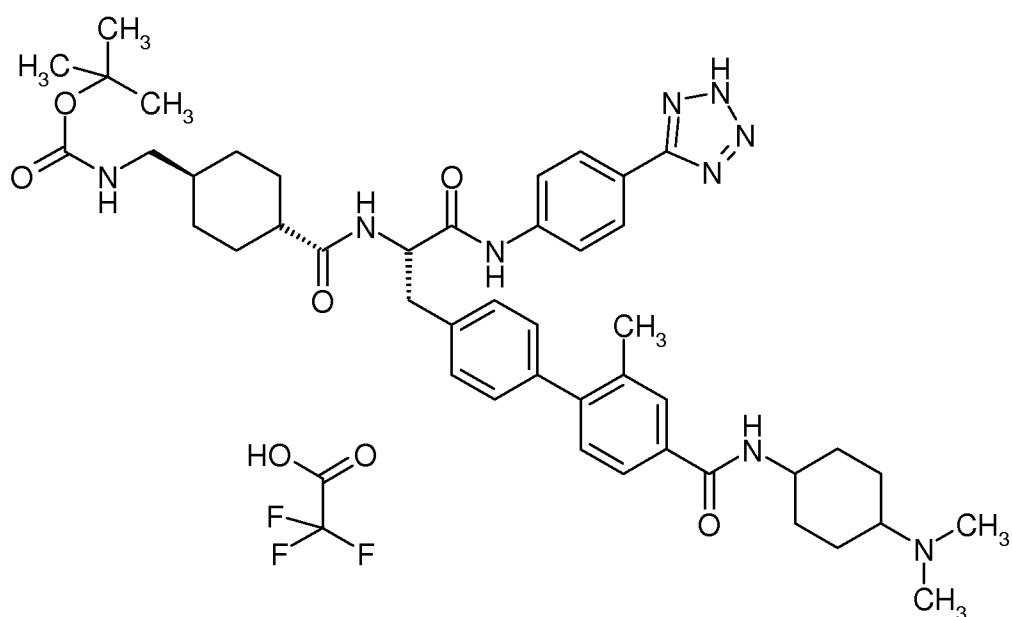
Eine Lösung aus 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 39.7 mg (0.29 mmol) Thiomorpholin-1,1-dioxid in 1.25 ml Dimethylformamid wurden mit 77 µl (0.44 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 83.7 mg (0.22 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 81 mg (53% d. Th., 88% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 799$ [M-H]⁻.

Beispiel 126A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]-carbamate-Trifluoracetat



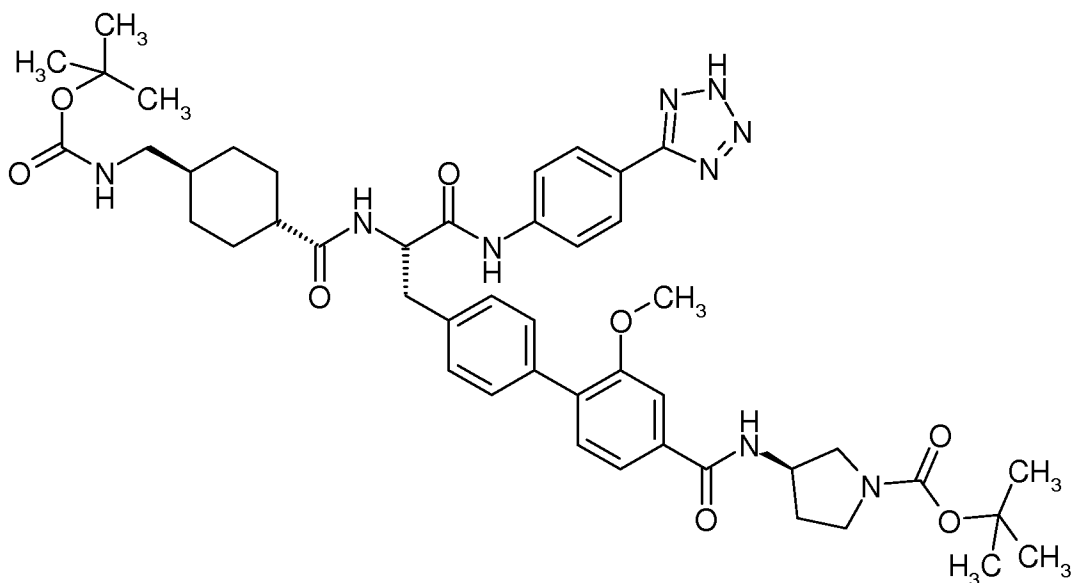
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 41.7 mg (0.29 mmol) *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in 1.25 ml Dimethylformamid wurden mit 77 μ l (0.44 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 83.7 mg
 10 (0.22 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum
 15 getrocknet. Es wurden 74 mg (50% d. Th., 92% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.81 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 806 [M-H]⁻.

Beispiel 127A

tert-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methoxybiphenyl-4-yl]carboxylat



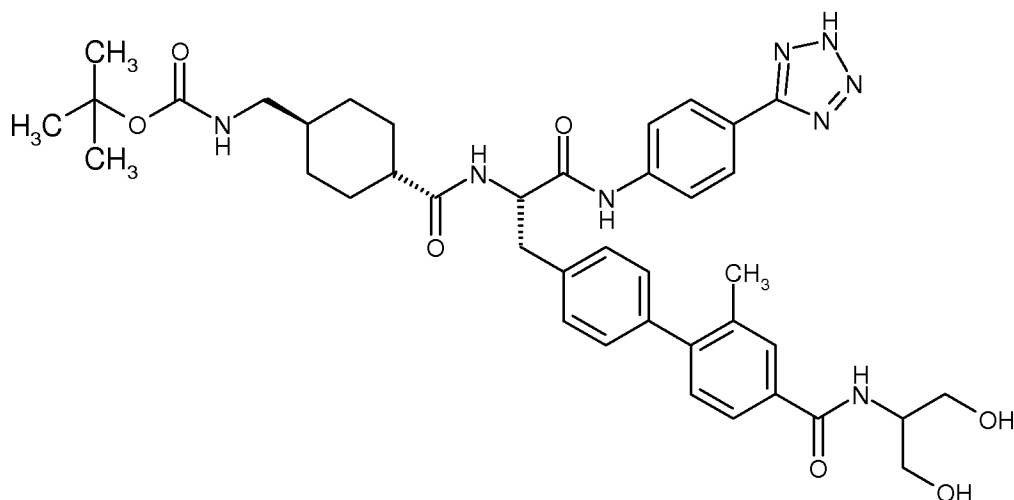
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methoxybiphenyl-4-carbonsäure und 32.05 mg (0.17 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-aminopyrrolidin-1-carboxylat in 1 ml Dimethylformamid und 2 ml Tetrahydrofuran wurden mit 30 µl (0.17 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 65.4 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der
 15 Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 65 mg (44% d. Th., 94% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 866$ [M-H]⁻.

Beispiel 128A

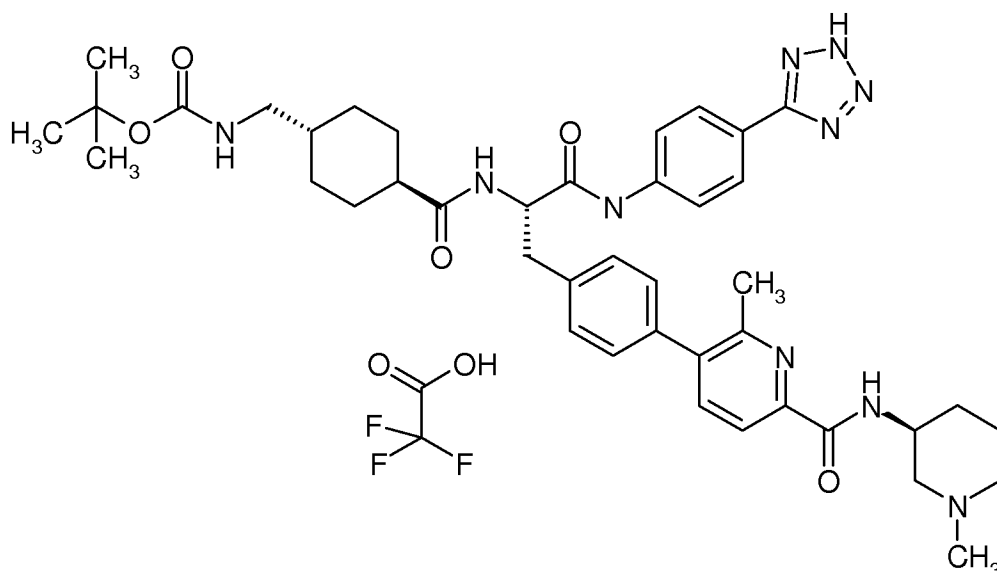
tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-{4'-[(1,3-dihydroxypropan-2-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate



- 5 Eine Lösung aus 100 mg (0.15 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 26.7 mg (0.29 mmol) 2-Amino-1,3-propandiol in 1.25 ml Dimethylformamid wurden mit 77 μ l (0.44 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 83.7 mg (0.22 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-
- 10 methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 72 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparative HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 37 mg (13% d. Th., 46% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.
- 15 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.87 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 755 [M-H]⁻.

Beispiel 129A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(2'-methyl-4'-{[(3*S*)-1-methylpiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbamate-Trifluoracetat



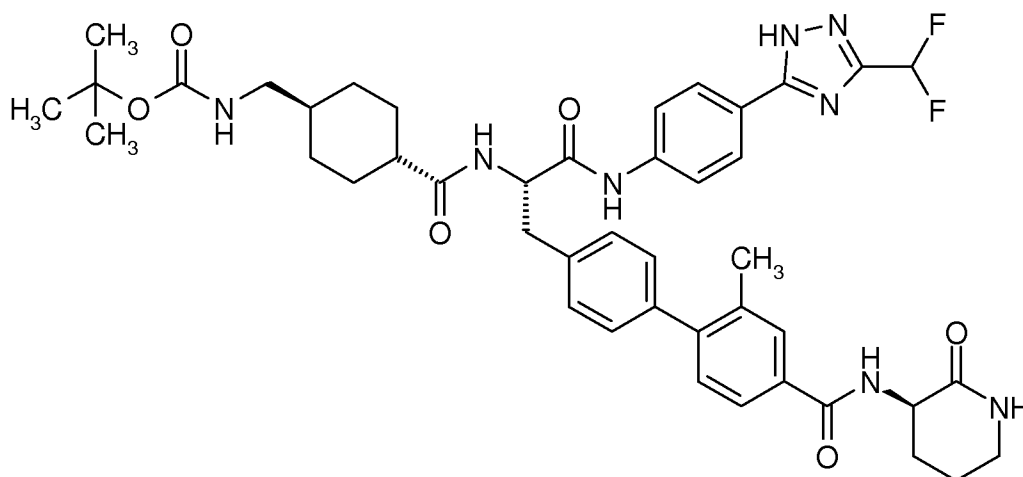
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.15 mmol) 5-{4-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]phenyl}-6-methylpyridin-2-carbonsäure und 33.5 mg (0.29 mmol) (3*S*)-1-Methylpiperidin-3-amin in 1.25 ml Dimethylformamid wurden mit 77 μ l (0.44 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 83.5 mg
 10 (0.22 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum
 15 getrocknet. Es wurden 99 mg (69% d. Th., 92% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.81 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 778 [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 130A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-1-({4-[3-(difluoromethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-(2'-methyl-4'-[[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl]biphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)-cyclohexyl)methyl]carbamate



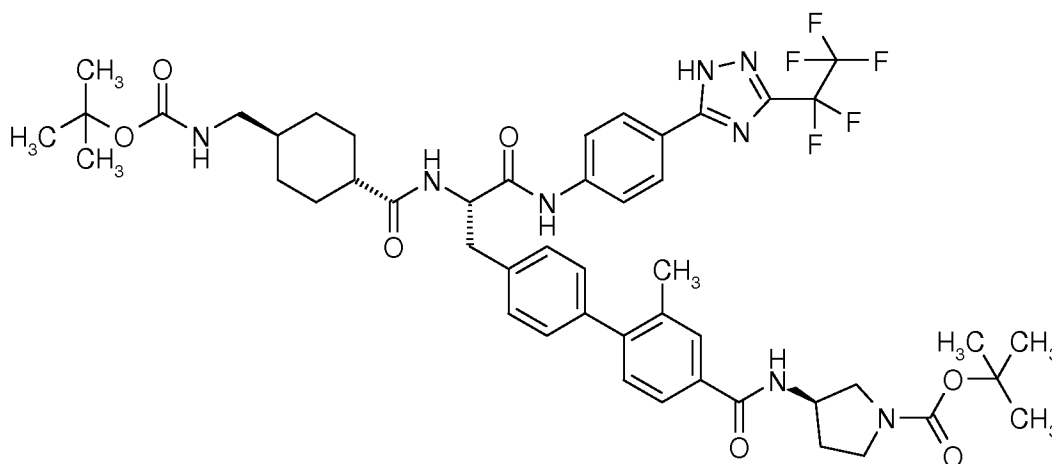
5

Eine Lösung aus 71 mg (0.1 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 22.2 mg (0.19 mmol) (3*R*)-3-Aminopiperidin-2-on in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 51 µl (0.29 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 55.4 mg (0.15 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 51 mg (48% d. Th., 87% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 827.4$ $[M-H]^-$.

Beispiel 131A

tert-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-({4-[3-(pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat



5

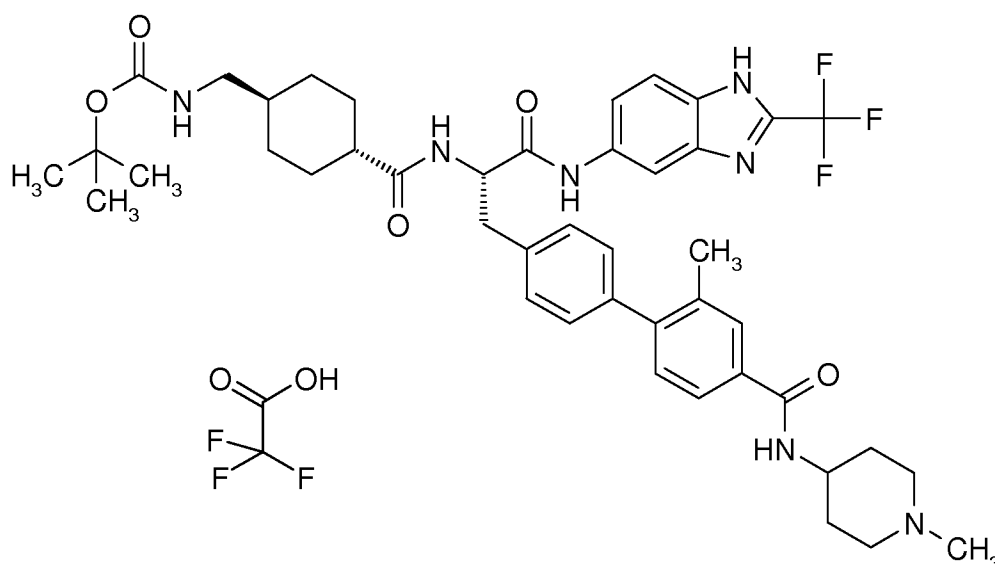
Eine Lösung aus 75 mg (0.09 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-({4-[3-(pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 35 mg (0.19 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-aminopyrrolidin-1-carboxylat in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 49 μ l (0.28 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 53.5 mg (0.14 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 76 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.26$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 967$ [M-H]⁻.

Beispiel 132A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-[[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate-Trifluoracetat



5

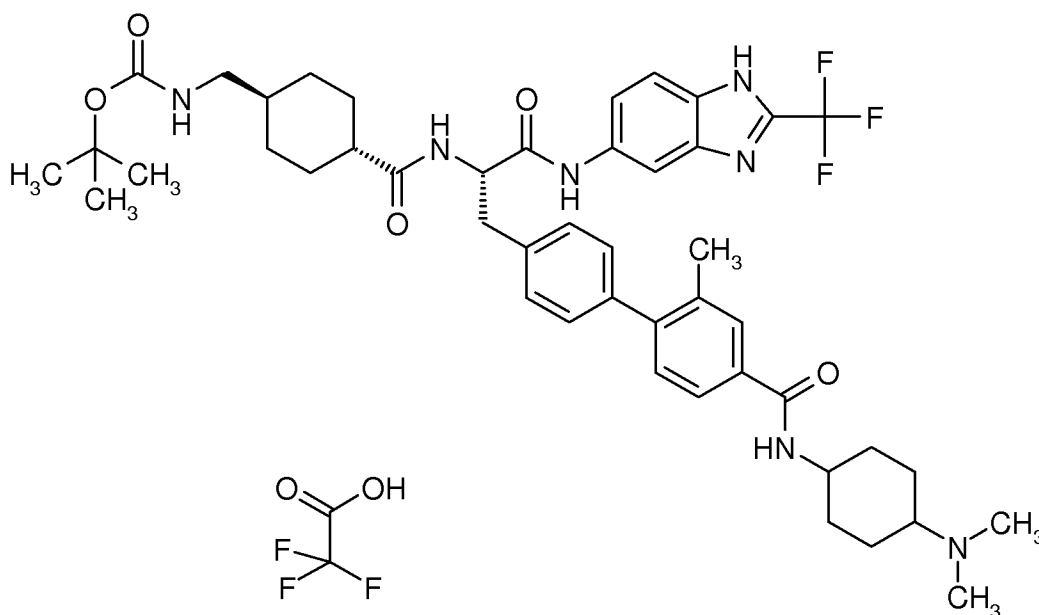
Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 22.2 mg (0.19 mmol) 1-Methylpiperidin-4-amin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 72.4 μ l (0.42 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 121.4 μ l (0.21 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 82 mg (69% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.85 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 818 [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 133A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}-cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoracetat



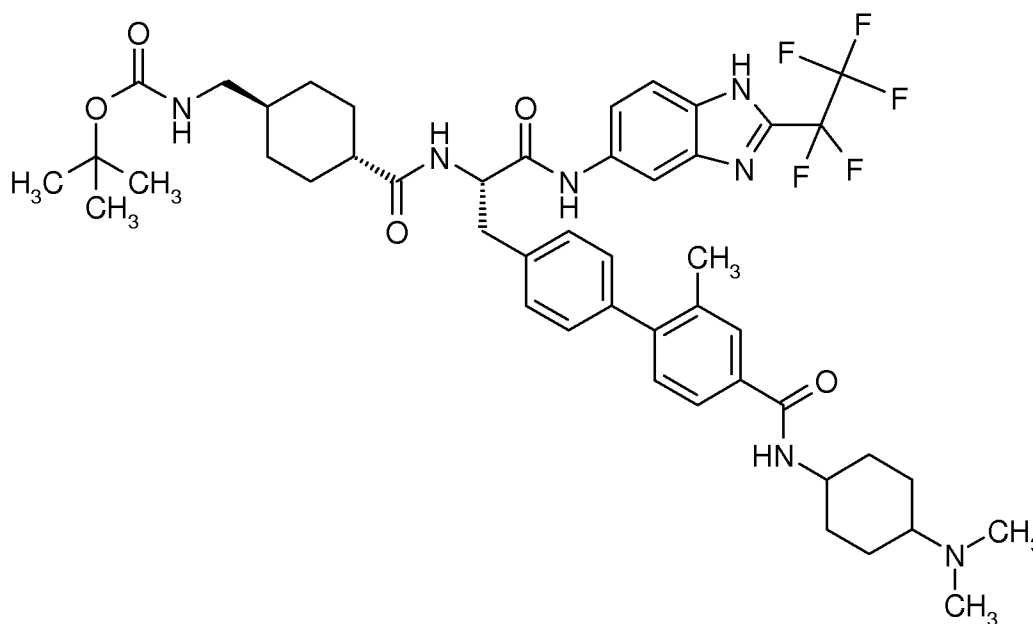
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 27.6 mg (0.19 mmol) *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 72.4 μ l (0.42 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und
 10 121.4 μ l (0.21 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 74 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung
 15 erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.86 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 846 [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 134A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}-cyclohexyl)methyl]carbamate



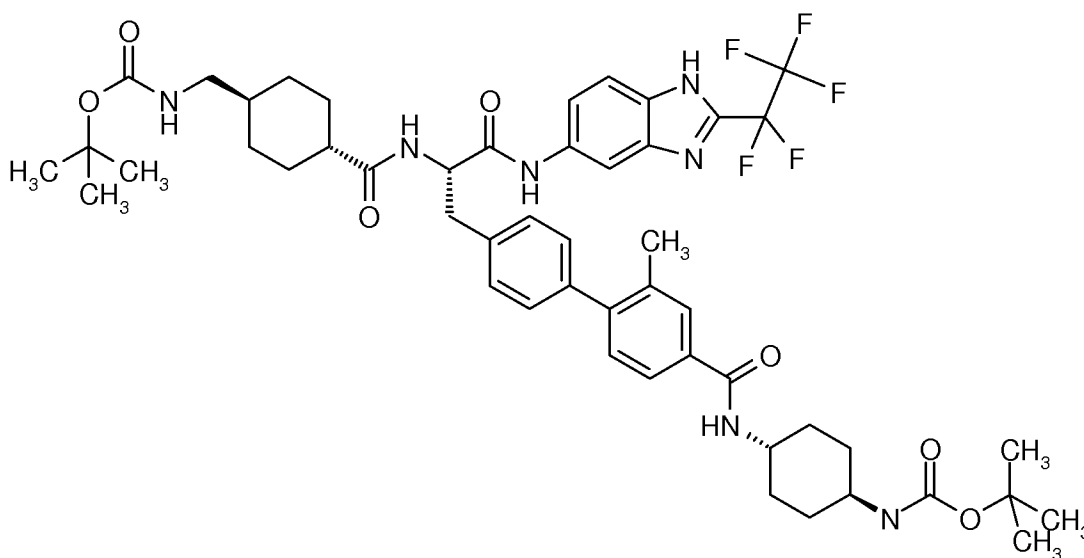
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.13 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 25.8 mg (0.18 mmol) *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 67.7 μ l (0.39 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 113.5 μ l (0.19 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser verdünnt und der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Kristalle wurden am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 111 mg (86% d. Th., 89% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 896 [M-H]⁻.

Beispiel 135A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-({*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]carbamate



5

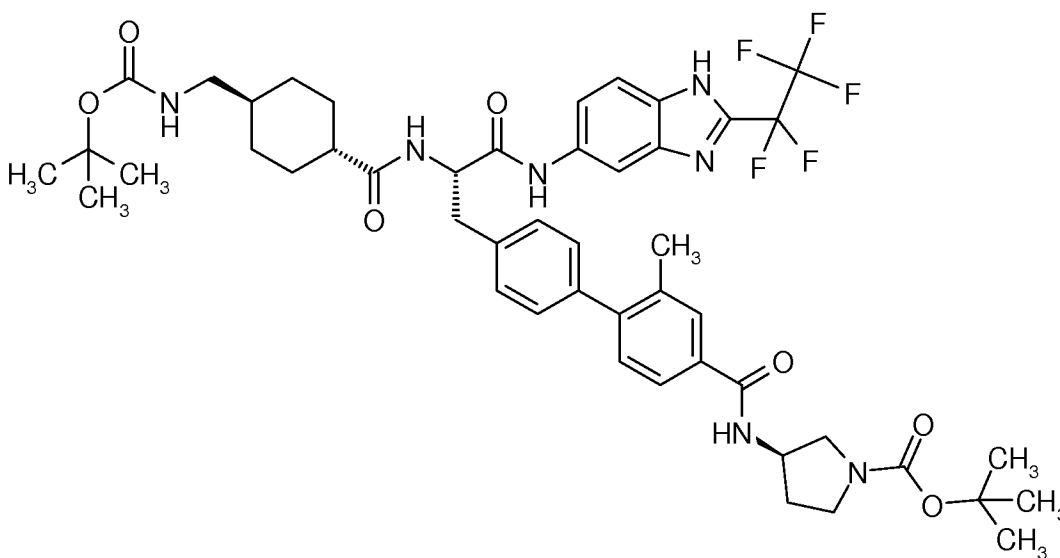
Eine Lösung aus 100 mg (0.13 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 38.9 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-(*trans*-4-aminocyclohexyl)carbamate in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 67.7 μ l (0.39 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 113.5 μ l (0.19 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde zwischen 2 ml 2M Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über EXTRELUT NT3-Kartuschen (Merck KGaA) getrocknet. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 115 mg (65% d. Th., 71% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.23 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 968 [M-H]⁻.

Beispiel 136A

tert-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat



5

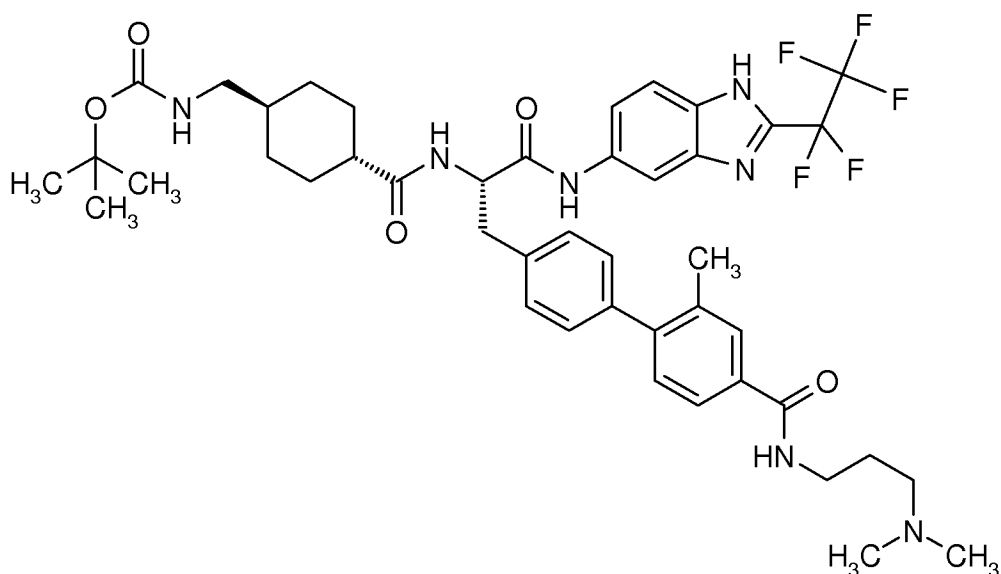
Eine Lösung aus 100 mg (0.13 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 33.8 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-aminopyrrolidin-1-carboxylat in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 67.7 µl (0.39 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 113.5 µl (0.19 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde zwischen 2 ml 2M Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über EXTRELUT NT3-Kartuschen (Merck KGaA) getrocknet. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 101 mg (69% d. Th., 83% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 940$ [M-H]⁻.

Beispiel 137A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-(4'-[[3-(dimethylamino)propyl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate



5

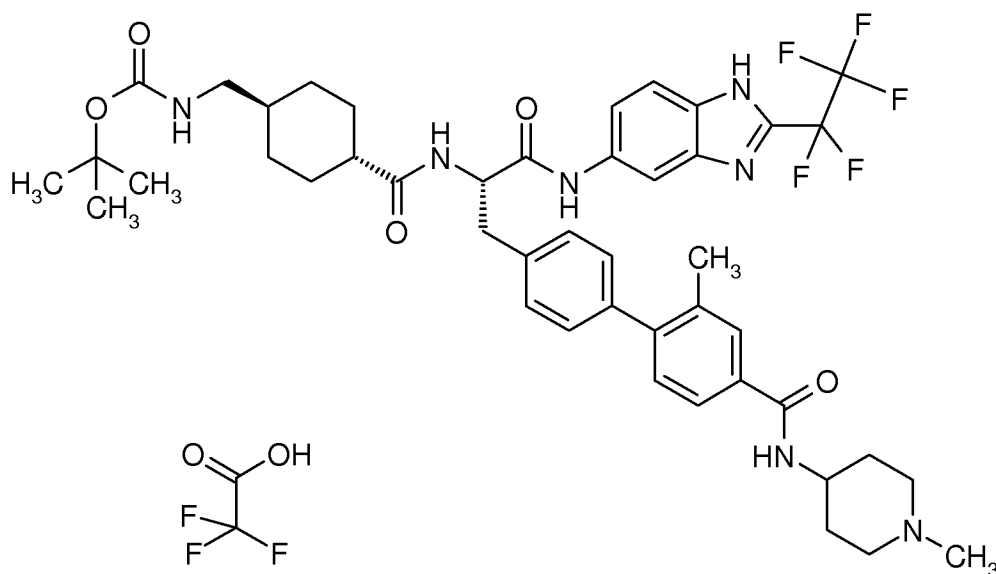
Eine Lösung aus 100 mg (0.13 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 18.5 mg (0.18 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylamin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 67.7 μ l (0.39 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 113.5 μ l (0.19 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde zwischen 2 ml 2M Natronlauge und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über EXTRELUT NT3-Kartuschen (Merck KGaA) getrocknet. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 45 mg (41% d. Th., 62% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.89 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 856 [M-H]⁻.

Beispiel 138A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate-Trifluoracetat



5

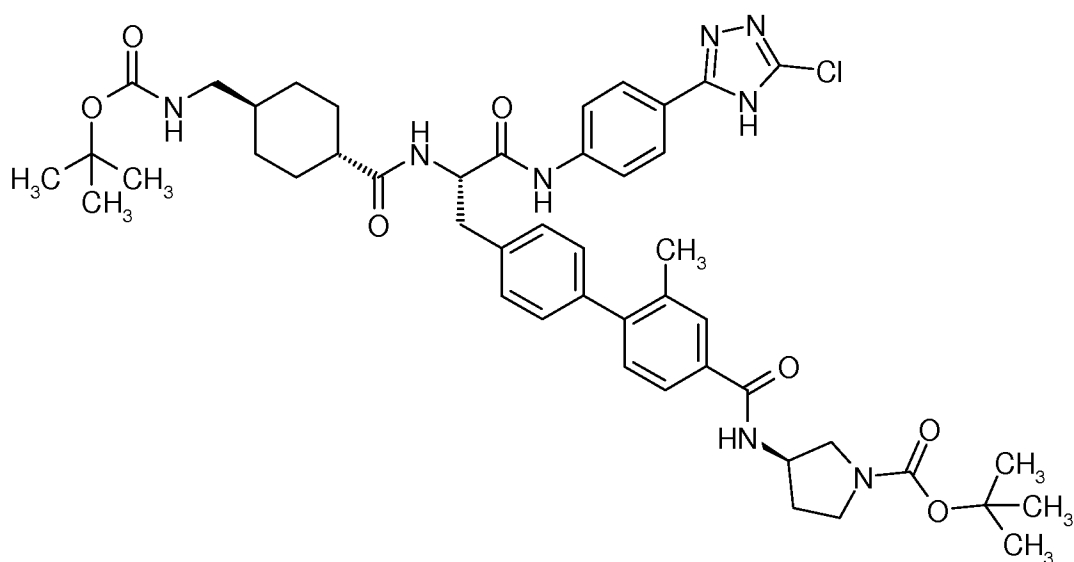
Eine Lösung aus 78.7 mg (0.1 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 16 mg (0.14 mmol) 1-Methylpiperidin-4-amin in 0.8 ml Dimethylformamid wurden mit 53.3 μ l (0.3 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 89.3 μ l (0.15 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde an der präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 34 mg (39% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.89 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 868 [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 139A

tert-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-[[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat



5

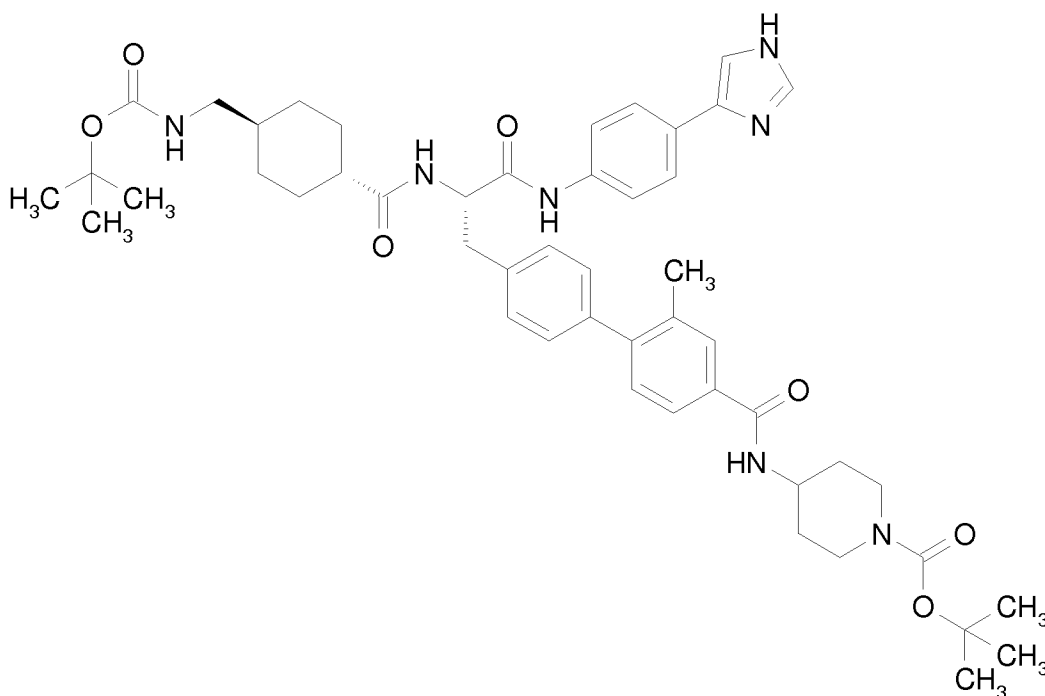
Eine Lösung aus 85 mg (0.12 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-[[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 31 mg (0.17 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-aminopyrrolidin-1-carboxylat in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 62.1 µl (0.36 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 104 µl (0.18 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt, mit 1M Natronlauge basisch gestellt und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde an der präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 49 mg (33% d. Th., 71% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.18 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 884 [M-H]⁻.

Beispiel 140A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino]-3-[[4-(1*H*-imidazol-4-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



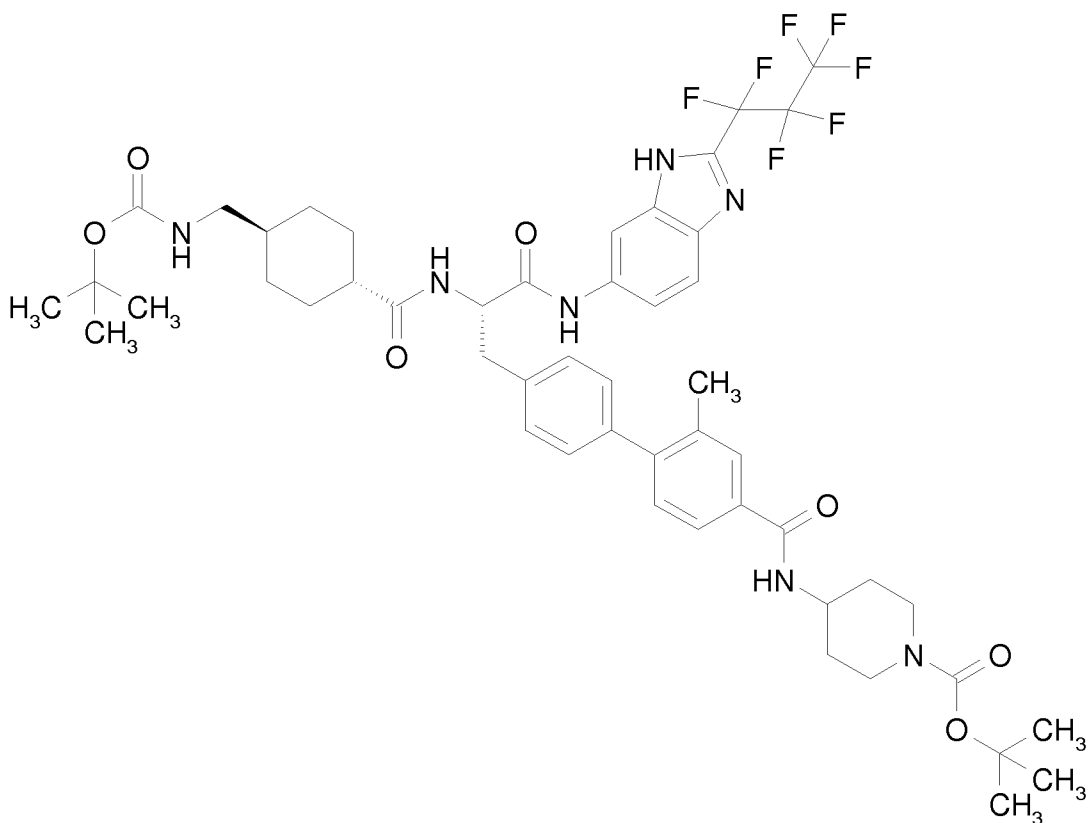
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 44 mg (0.28 mmol) 4-(1*H*-Imidazol-4-yl)anilin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 72.5 μ l (0.42 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 63.3 mg (0.17 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser verdünnt und der ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 143 mg (quant.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 862 [M-H]⁻.

Beispiel 141A

tert-Butyl-4-[(4'-(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino)-3-{[2-(heptafluoropropyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



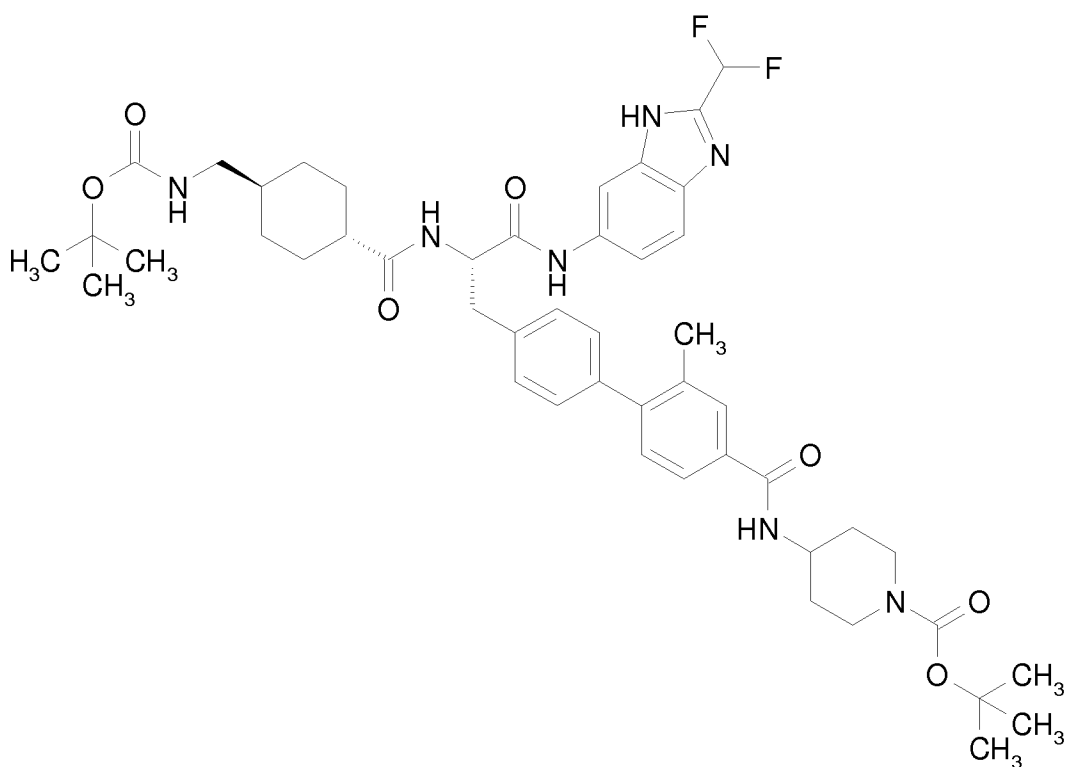
5

Eine Lösung aus 100 mg (0.14 mmol) (2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 93.7 mg (0.28 mmol) 2-(Heptafluorpropyl)-1*H*-benzimidazol-6-amin-Hydrochlorid in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 72.5 µl (0.42 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 63.3 mg (0.17 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 74 mg (52% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.26$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 1004$ $[M-H]^-$.

Beispiel 142A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-[[2-(difluormethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



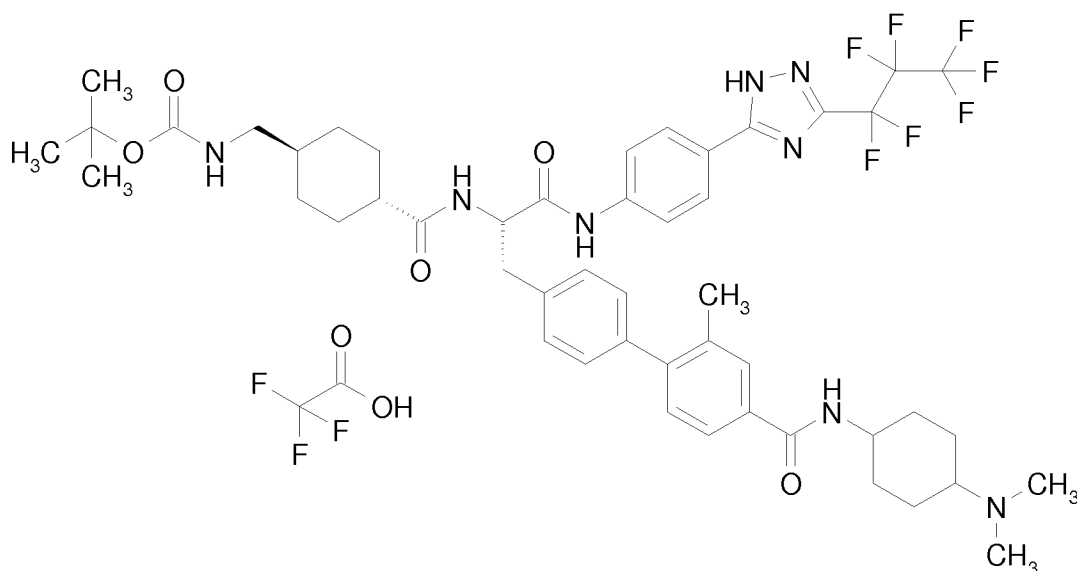
5

Eine Lösung aus 113 mg (0.16 mmol) (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure und 43.1 mg (0.24 mmol) 2-(Difluormethyl)-1*H*-benzimidazol-6-amin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 81.9 µl (0.47 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und
 10 71.5 mg (0.19 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 2 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt und der ausfallende Feststoff abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 127 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.16 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 886 [M-H]⁻.

Beispiel 143A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-({4-[3-(heptafluoropropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoracetat



5

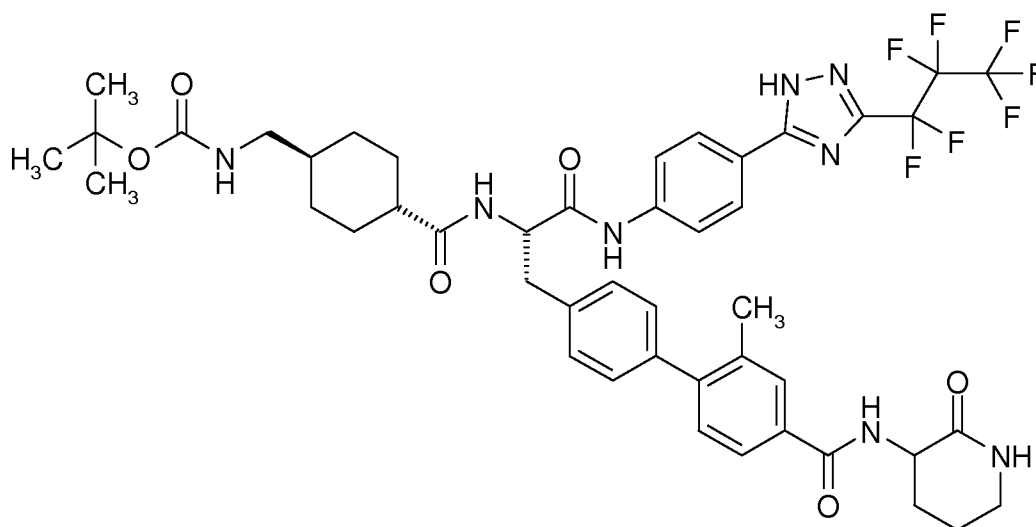
Eine Lösung aus 83.5 mg (0.1 mmol) 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(heptafluoropropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 28 mg (0.2 mmol) *N,N*-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 51 µl (0.3 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 56.1 mg (0.15 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 79 mg (55% d. Th., 74% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 973$ [M-H]⁻.

Beispiel 144A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[(*2S*)-1-({4-[3-(heptafluorpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[(2-oxopiperidin-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]-cyclohexyl)methyl]carbamate



5

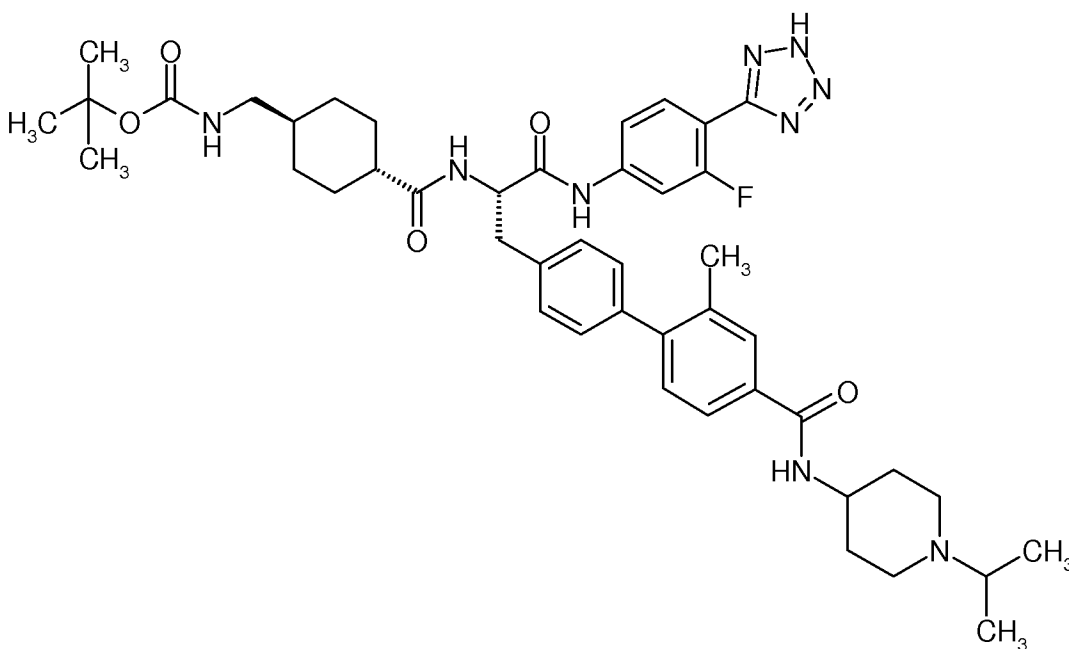
Eine Lösung aus 83.5 mg (0.1 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(heptafluorpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}-amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 22.5 mg (0.2 mmol) 3-Aminopiperidin-2-on in 1 ml Dimethylformamid wurden mit 51 µl (0.3 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 56.1 mg (0.15 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 16 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 54 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 945$ [M-H]⁻.

Beispiel 145A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-1-{[3-fluor-4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-{4'-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate



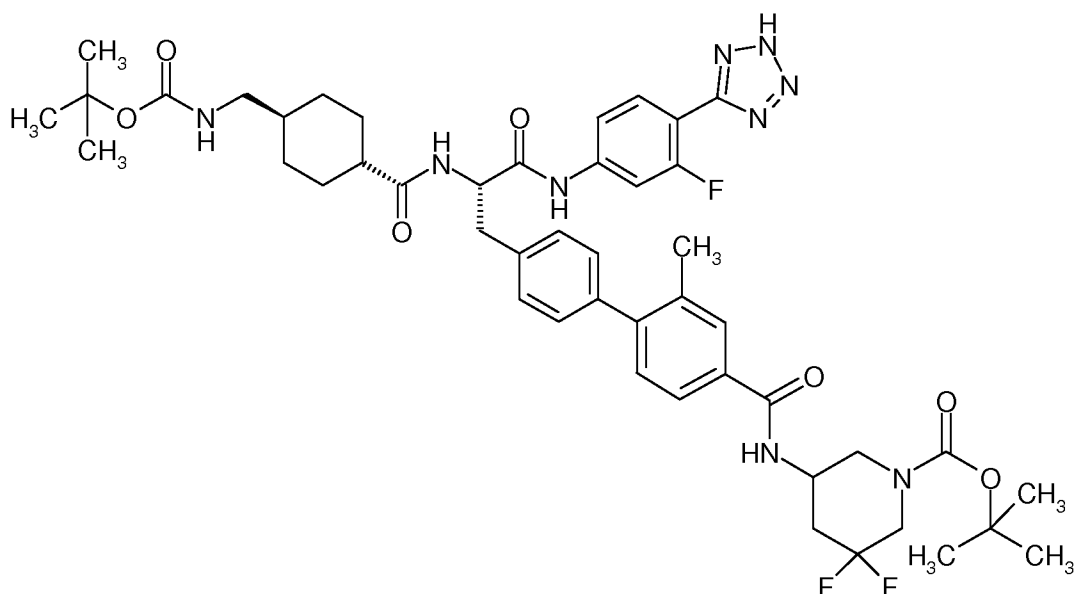
5

Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-[[3-fluor-4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 61 mg (0.43 mmol) 1-Isopropylpiperidin-4-amin in 2.0 ml Dimethylformamid wurde mit 0.11 ml (0.64 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 163 mg (0.43 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 48 h bei 30°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 11) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 45 mg (25% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 824.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 146A

tert-Butyl-5-[(4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-[[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxylat



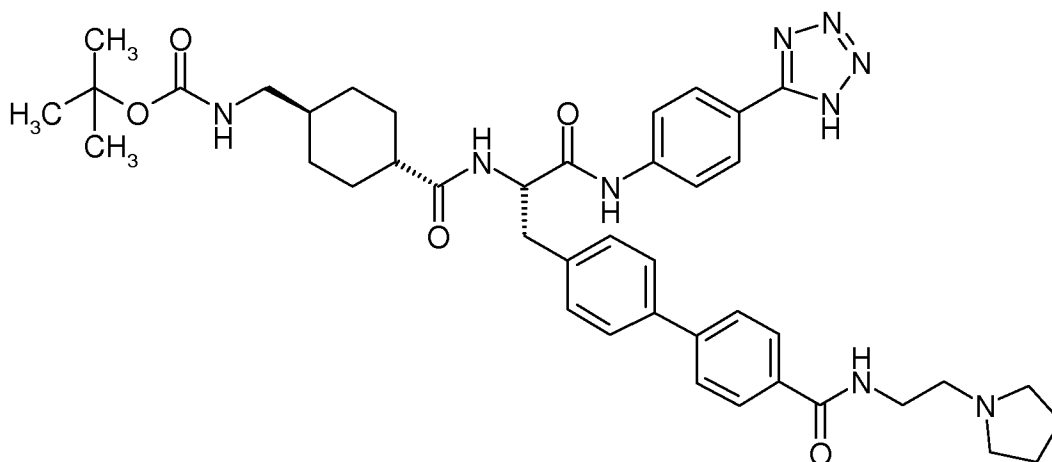
5

Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-[[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 101 mg (0.43 mmol) *tert*-Butyl-5-amino-3,3-difluor-piperidin-1-carboxylat in 2.0 ml Dimethylformamid wurde mit 0.11 ml (0.64 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 163 mg (0.43 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methylidene]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 48 h bei 30°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 11) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 29 mg (15% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.0$ min; MS (ESIpos): $m/z = 918.6$ $[M+H]^+$.

Beispiel 147A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-oxo-3-(4'-{[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate

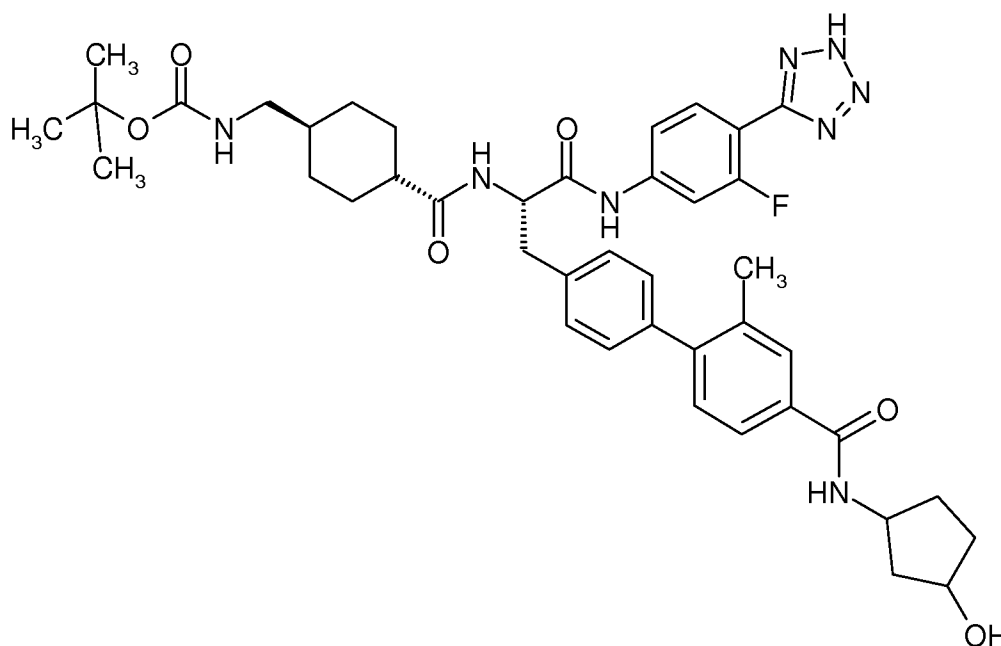


- 5 4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (150 mg, 0.24 mmol) und (4-{[2-(Pyrrolidin-1-yl)-ethyl]carbamoyl}phenyl)boronsäure-Hydrochlorid (107 mg, 0.36 mmol) wurden in Dimethylsulfoxid (1.8 ml) gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (28 mg, 24 μ mol), Natriumcarbonat (76 mg, 0.72 mmol) und Wasser (0.36 ml, 20 mmol) versetzt. Die
- 10 Reaktionsmischung wurde 120 min bei 110°C in der Mikrowelle (Biotage Initiator) gerührt, abgekühlt, filtriert und chromatographisch via HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhielt 61 mg (33% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 764.6$ $[M+H]^+$.

Beispiel 148A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-1-[[3-fluor-4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-{4'-[(3-hydroxycyclopentyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbammat



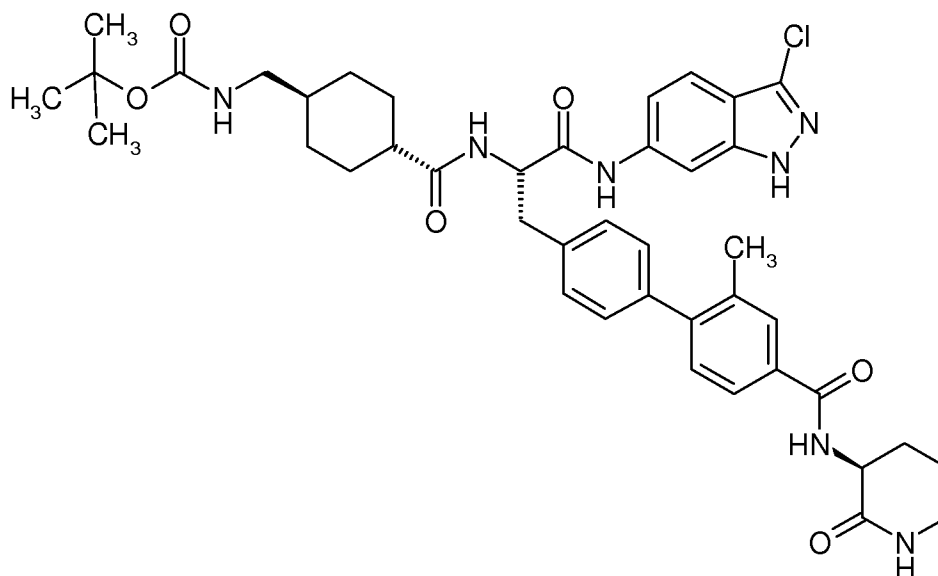
5

Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino)-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-[[3-fluor-4-(*2H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 59 mg (0.43 mmol) 3-Aminocyclopentanol-Hydrochlorid in 2.0 ml Dimethylformamid wurde mit 0.11 ml (0.64 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 163 mg
 10 (0.43 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 48 h bei 30°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 11) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 29 mg (15% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 783.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 149A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-1-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-(2'-methyl-4'-[[*(3S)*-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbammat



5

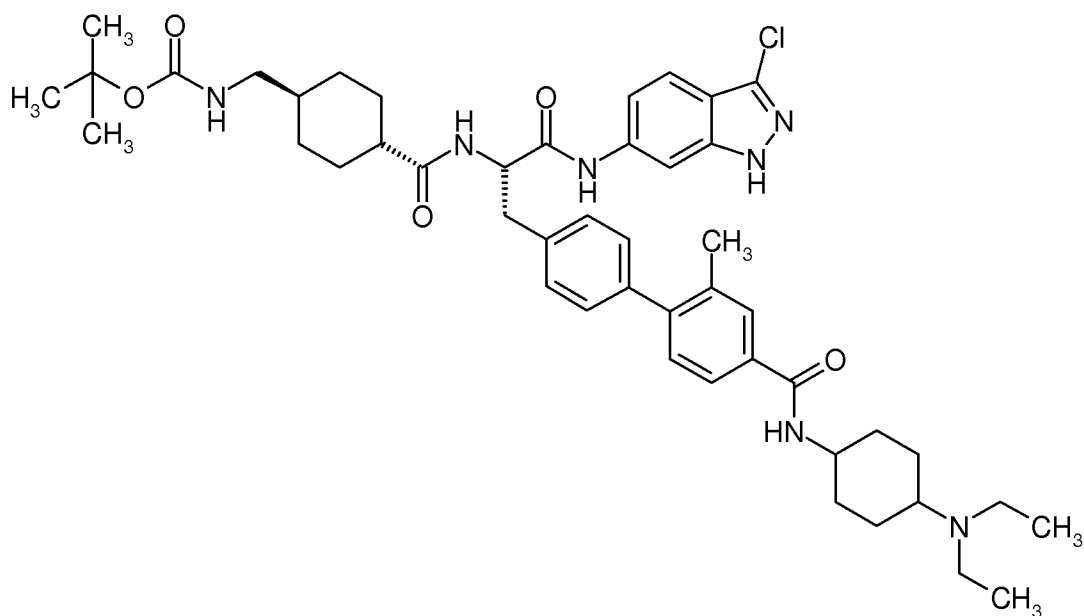
Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) 4'-{[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 50 mg (0.43 mmol) (*3S*)-3-Aminopiperidin-2-on in 2.0 ml Dimethylformamid wurde mit 0.11 ml (0.64 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 163 mg (0.43 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 11) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 14 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 784.6$ $[M+H]^+$.

Beispiel 150A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-1-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-(4'-[[4-(diethylamino)-cyclohexyl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbammat

- 214 -

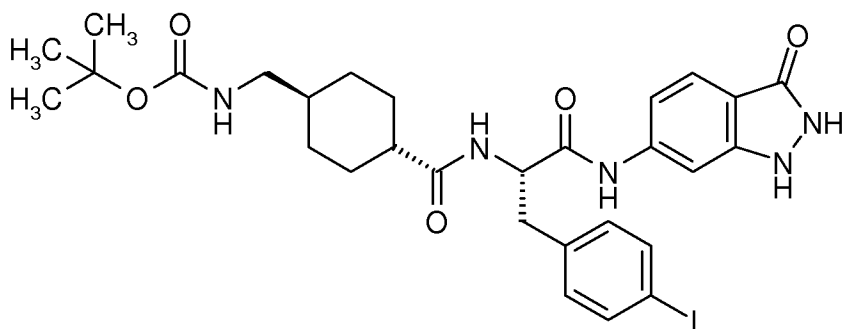


Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) 4'-{(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 74 mg (0.43 mmol) N,N-Diethylcyclohexan-1,4-diamin in 2.0 ml Dimethylformamid wurde mit 0.11 ml (0.64 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 163 mg (0.43 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylidene]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 11) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 14 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 840.6$ $[M+H]^+$.

Beispiel 151A

N-*alpha*-[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-4-iod-N-(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-L-phenylalaninamid



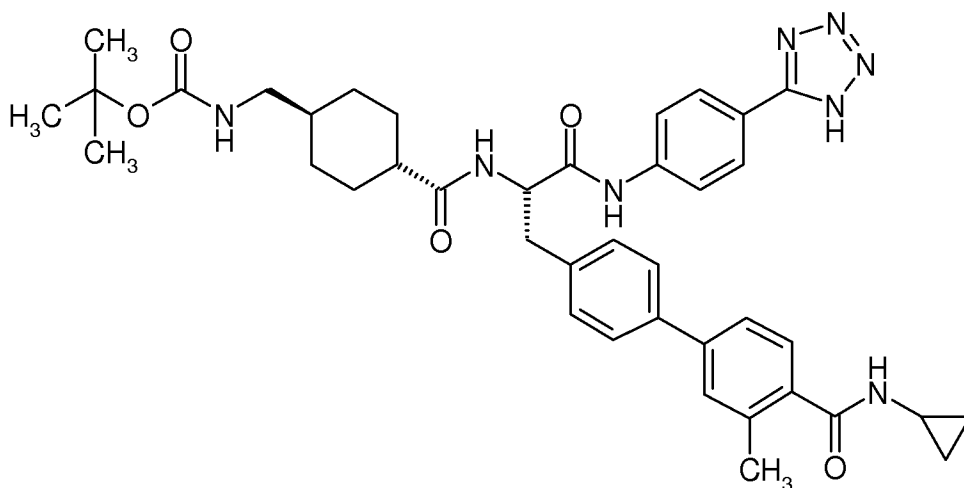
N-[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-4-iod-L-phenylalanin (1.91 g, 3.6 mmol), 6-Amino-1,2-dihydro-3*H*-indazol-3-on (0.55 g, 3.60 mmol) und N,N-Diisopropylamin (1.9 ml, 10.8 mmol) wurden in 23 ml Essigsäureethylester suspendiert und mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid (50% in Essigsäureethylester, 5.73 g, 9.0 mmol) versetzt. Anschließend wurde 3 h refluxiert, weiteres 6-Amino-1,2-dihydro-3*H*-indazol-3-on (0.14 g, 0.90 mmol), N,N-Diisopropylamin (0.47 ml, 2.70 mmol) und 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid (50% in Essigsäureethylester, 1.43 g, 2.25 mmol) zugefügt und nochmals 3 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Der in beiden Phasen ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 1.35 g (57% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.66 - 0.91 (m, 2 H), 1.01 - 1.25 (m, 4 H), 1.33 (s, 9 H), 1.44 - 1.54 (m, 1 H), 1.62 (m, 3 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 3 H), 2.92 (dd, 1 H), 4.49 - 4.61 (m, 1 H), 6.70 - 6.76 (m, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 7.38 (d, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 8.00 (d, 1 H), 9.91 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 662.1$ $[M+H]^+$.

Beispiel 152A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-(cyclopropylcarbamoyl)-3'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate



20

4-Brom-N-*alpha*-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (150 mg, 0.24 mmol) und [4-(Cyclopropylcarbamoyl)-3-methylphenyl]boronsäure (79 mg, 0.36 mmol) wurden in Dimethylsulfoxid (1.8 ml) gelöst und mit

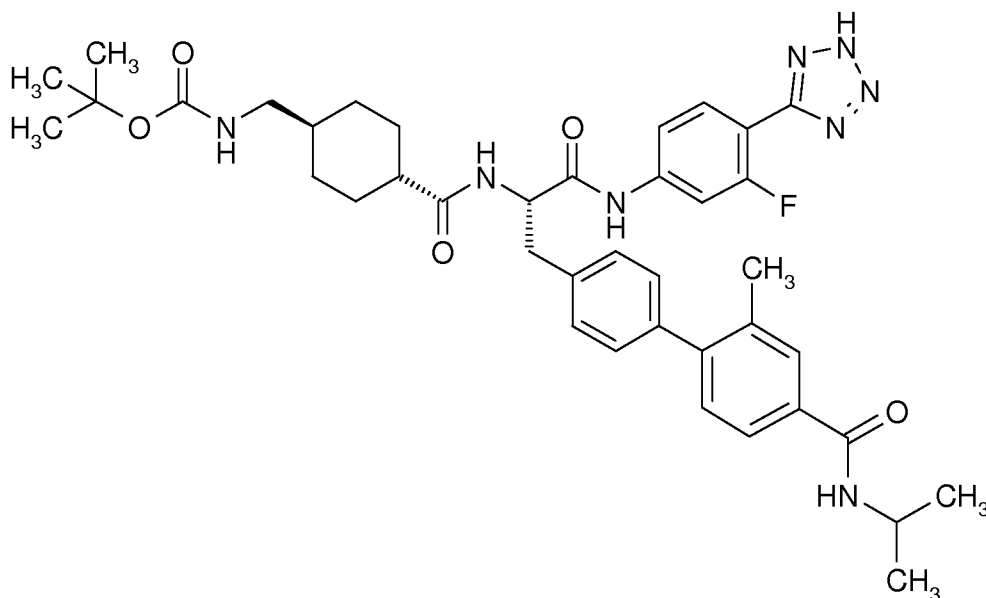
- 216 -

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (28 mg, 24 μ mol), Natriumcarbonat (76 mg, 0.72 mmol) und Wasser (0.36 ml, 20 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 120 min bei 110°C in der Mikrowelle (Biotage Initiator) gerührt, abgekühlt, filtriert und chromatographisch via HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhielt 88 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 721.5 $[M+H]^+$.

Beispiel 153A

tert-Butyl-1- $\{[trans-4-((2S)-1-([3-fluor-4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino)-3-[4'-(isopropyl-carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl\}$ -carbamat

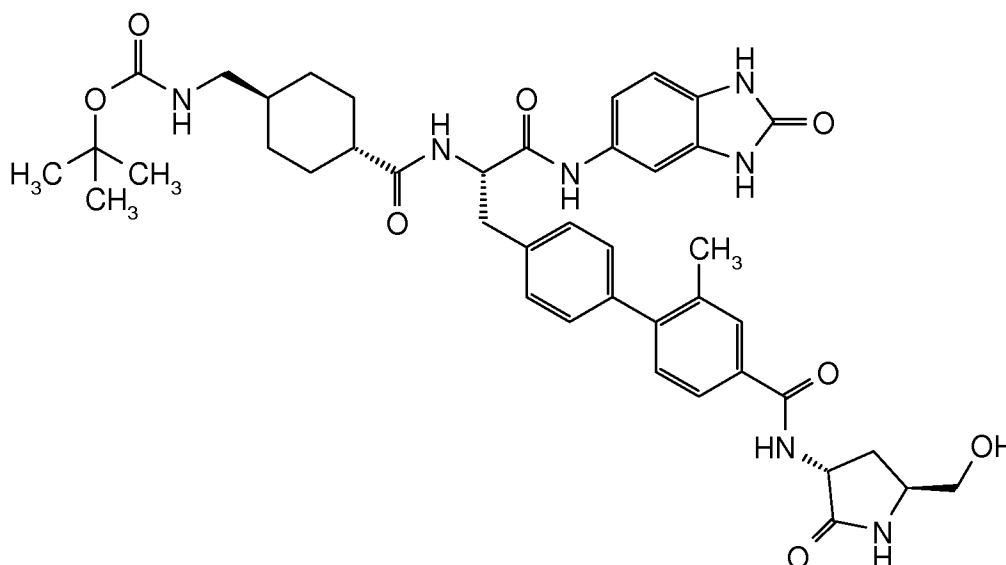


- 10 Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) 4'- $[(2S)-2-([trans-4-([tert-Butoxycarbonyl]amino)methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino$ }-3- $\{[3-fluor-4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino\}$ -3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 25 mg (0.42 mmol) Isopropylamin in 1.9 ml Dimethylformamid wurde mit 0.11 ml (0.64 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 163 mg (0.42 mmol) N- $[(Dimethylamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methylidene]$ -N-methyl-15 methanaminium-hexafluorophosphat versetzt. Es wurde 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 11) getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert. Man erhielt 54 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 741.6 $[M+H]^+$.

Beispiel 154A

tert-Butyl-1-[[*trans*-4-((2*S*)-3-(4'-[[*(3R,5S)*-5-(hydroxymethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate



5

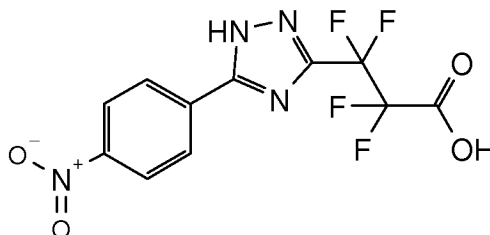
Eine Lösung aus 80 mg (0.12 mmol) 4'-{[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]-cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 28 mg (0.17 mmol) (*3R,5S*)-3-Amino-5-(hydroxymethyl)-pyrrolidin-2-on-Hydrochlorid (Beschrieben in: R. Goswami, M. G. Moloney, Chem. Comm. **1999**, 23, 2333-2334 und E. L. Bentz, R. Goswami, M. G. Moloney, S. M. Westaway, Org. Biomol. Chem., **2005**, 3, 2872-2882) in 0.9 ml Dimethylformamid wurden mit 62.1 µl (0.36 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 104 µl (0.18 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der Ansatz ruhte für 3 Tage. Es wurden nochmals 9 mg (5.7 mmol) (*3R,5S*)-3-Amino-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on-Hydrochlorid, 21 µl (0.12 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 51 µl (0.6 mmol) einer 50%igen 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung in Dimethylformamid zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Es wurden 45.4 mg (0.12 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. 28 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung wurden erhalten.

20

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 782$ $[M+H]^+$.

Beispiel 155A

2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure



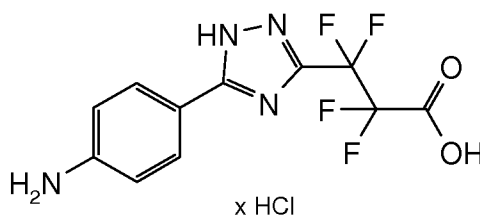
- Eine Lösung aus 1700 mg (9.4 mmol) 4-Nitrobenzolcarboximidohydrazid (Beschrieben in: J. Liebigs Ann. Chem. **1897**, 298, 51-52) in 30 ml Dichlormethan wurde mit 4870 mg (28 mmol) 3,3,4,4-Tetrafluordihydrofuran-2,5-dion 2 min bei RT gerührt. Nun wurden 30 ml Acetonitril zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Es wurde trockenes Molsieb (4Å) zugeetzt und weitere 24 h bei RT gerührt. Das Molsieb wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. 2434 mg (77% d. Th.) der Titelverbindung wurden erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.28 (d, 2 H), 8.44 (d, 2 H), 15.64 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 333 [M-H]⁻.

Beispiel 156A

3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



- Eine Lösung aus 2425 mg (7.3 mmol) 2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure und 6549 mg (29 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 50 ml Ethanol wurden 1 h bei 70°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Eiswasser gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 eingestellt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit

- 219 -

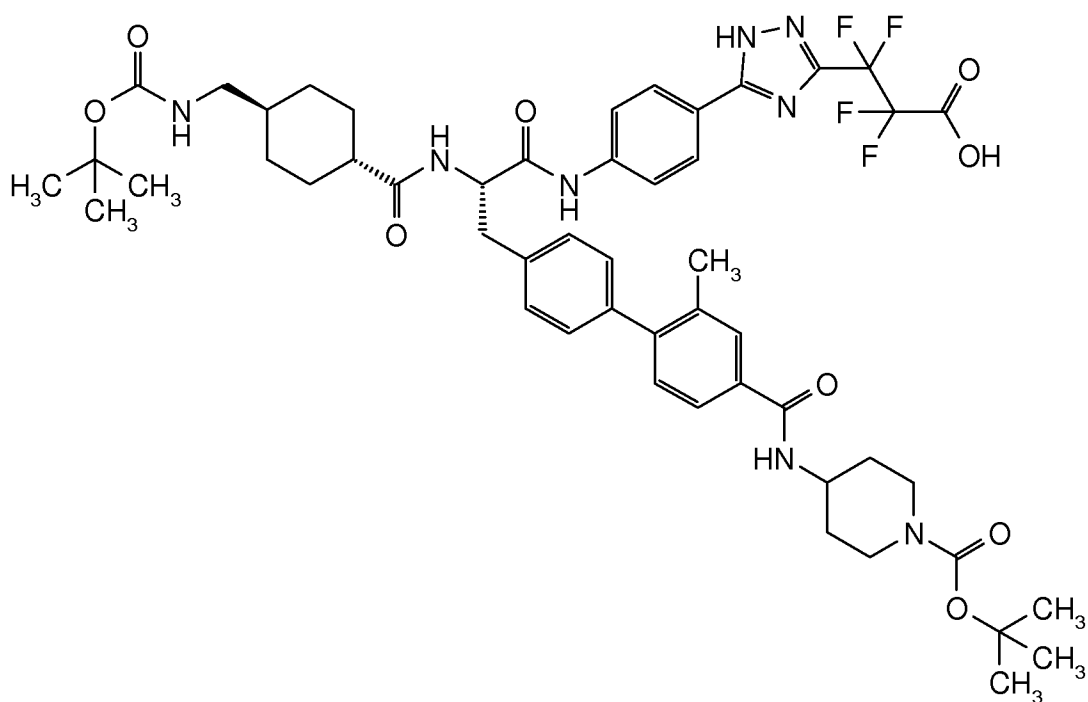
wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann eingengt. Die wässrige Phase wurde mit 1N Salzsäurelösung versetzt und lyophilisiert. Der Rückstand wurde mit Aceton ausgerührt, filtriert und getrocknet. Der Vorgang wurde nochmals wiederholt. Der vereinigten Rückstände wurden in Dioxan gelöst und mit 3.6 ml
 5 Chlorwasserstoff in Dioxan (4N) versetzt, erneut eingengt und getrocknet. 2547 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung wurden erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 6.83 (d, 2 H), 7.77 (d, 2 H), 14.81 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.27$ min; MS (ESI $^-$): $m/z = 303$ $[\text{M-H-HCl}]^-$.

Beispiel 157A

- 10 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}-phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



- Eine Lösung aus 150 mg (0.21 mmol) (2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}-phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid in 3.5 ml Dimethylformamid wurden mit 145 μl (0.83 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 95 mg (0.25 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorphosphat
 15

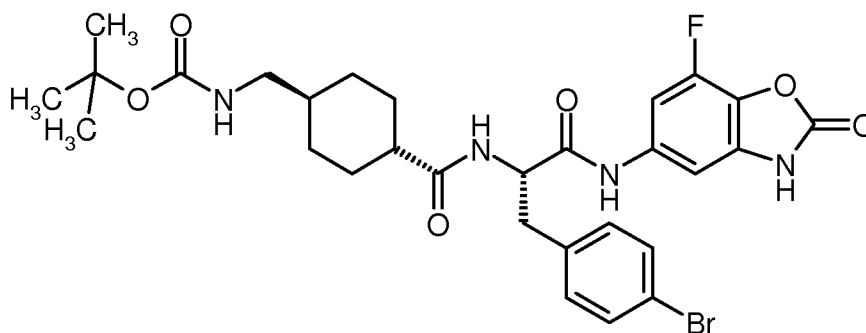
- 220 -

versetzt und 3 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. 64 mg (28% d. Th., 92% Reinheit) der
 5 Titolverbindung wurden erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1007$ $[M+H]^+$.

Beispiel 158A

4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-N-(7-fluor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-L-phenylalaninamid



10

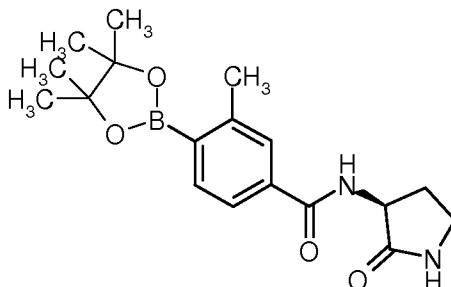
Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (2.5 g, 5.14 mmol) und 5-Amino-7-fluor-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (1.0 g, 5.65 mmol) in Essigsäureethylester (12 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (2.68 ml, 15 mmol) und 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in
 15 Essigsäureethylester, 8.2 g, 13 mmol) versetzt und dann 9 h unter Reflux gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Ammoniumhydrogencarbonatlösung und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde
 20 chromatographisch via HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhielt 942 mg g (27% d. Th.) der Titolverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 0.71 - 0.91 (m, 2 H), 1.05 - 1.30 (m, 4 H), 1.36 (s, 9 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.69 - 2.77 (m, 2 H), 2.82 (dd, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 4.49 - 4.63 (m, 1 H), 6.71 - 6.83 (m, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 4 H), 7.46 (d, 2 H), 8.12
 25 (d, 1 H), 10.28 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.83$ min; MS (ESI_{neg}): $m/z = 633.2$ $[M-H]^-$.

Beispiel 159A

3-Methyl-N-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

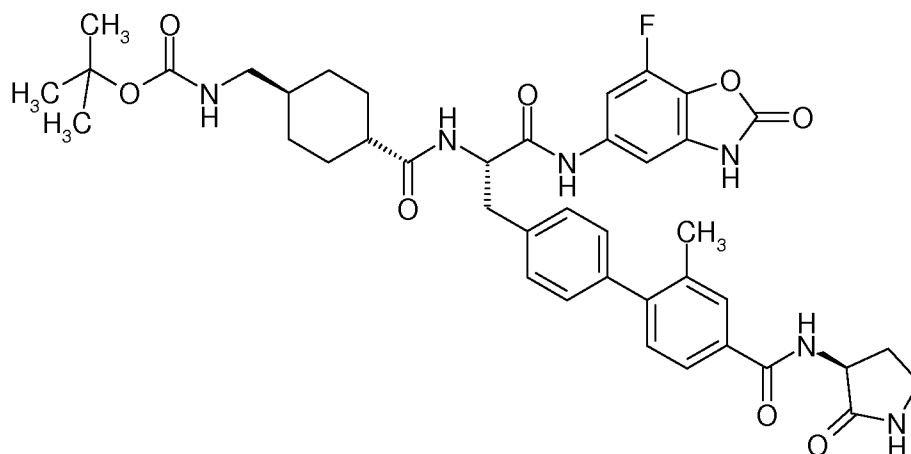


3-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäure (500 mg, 1.9 mmol) und
 5 (3*S*)-3-Aminopyrrolidin-2-on (267 mg, 2.7 mmol) wurden in Dimethylformamid (17 ml) gelöst und
 mit Diisopropylethylamin (1 ml, 5.7 mmol) und *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-
 uronium-hexafluorophosphat (1.4 g, 3.8 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht
 bei RT und 3 h bei 60°C gerührt und anschließend chromatographisch via Flashchromatographie
 (Isolera, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95/5 bis 90/10) gereinigt. Man erhielt 656 mg
 10 (quant.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 344.2$ $[M+H]^+$.

Beispiel 160A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-1-[(7-fluor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-(2'-methyl-
 4'-[[*(3S)*-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamoyl]biphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]-
 15 cyclohexyl)methyl]carbammat



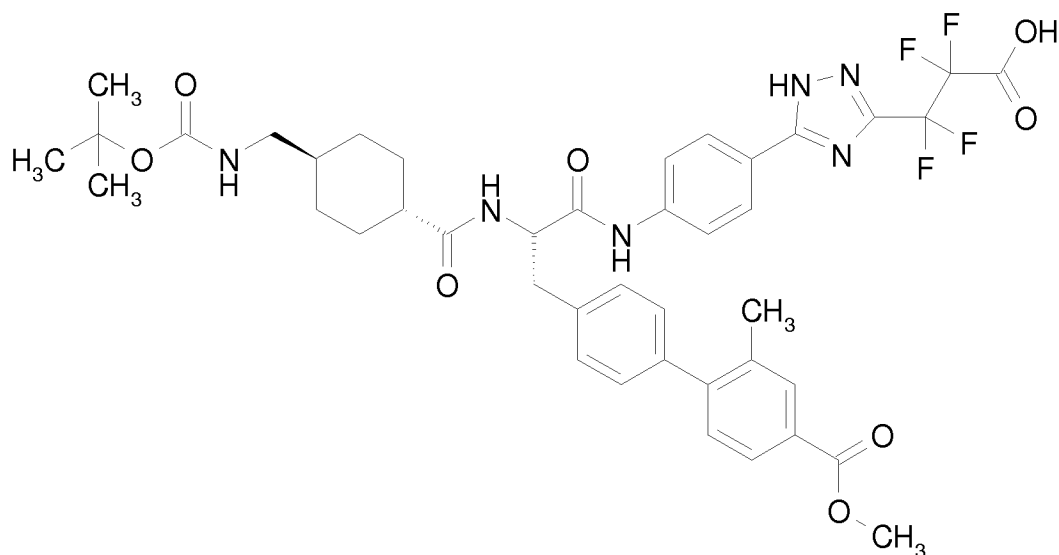
- 222 -

4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-(7-fluor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-L-phenylalaninamid (100 mg, 0.15 mmol) und 3-Methyl-N-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (77 mg, 0.22 mmol) wurden in 1.5 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (17 mg, 0.015 mmol), Natriumcarbonat (47 mg, 0.44 mmol) und Wasser (0.22 ml, 12 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 90 min bei 110°C in der Mikrowelle (Biotage Initiator) gerührt und anschließend chromatographisch via HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhielt 34 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.79$ min; MS (ESIpos): $m/z = 771.5$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 161A**

3-{5-[4-((2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino}-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino}phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



15 (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (1.35 g, 2.44 mmol) und 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid (1.84 g, 4.9 mmol) wurden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropylethylamin (2.13 ml, 12.2 mmol) und *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]tri-azolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (1.4 g, 3.7 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wurde in DMSO aufgenommen, über einen Milliporefilter filtriert und chromatographisch via HPLC (Laufmittel

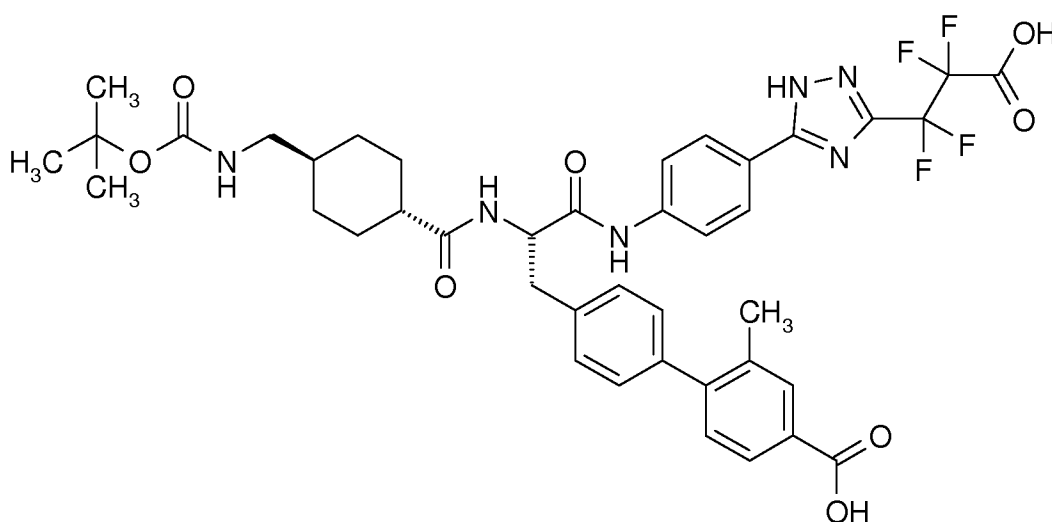
- 223 -

Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)) gereinigt. Man erhielt 690 mg (30% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 839.2$ $[M+H]^+$.

Beispiel 162A

- 5 4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



- 3-{{4-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-{{4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl}amino)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}-2,2,3,3-tetrafluoropropanoic acid (654 mg, 0.78 mmol) was added to a solvent mixture (Tetrahydrofuran/Water 3:1, 12 ml) and with Lithiumhydroxide-Monohydrate (327 mg, 7.8 mmol) was stirred and for 16 h at RT. The reaction mixture was with acetic acid ethyl ester was stirred, twice with 0.5N aqueous Hydrochloric acid solution and once with saturated aqueous sodium chloride solution washed, over sodium sulfate dried and concentrated. The precipitated solid was filtered, twice with acetic acid ethyl ester washed and under high vacuum dried. Man erhielt 633 mg (94% d. Th.) der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.72 - 0.91 (m, 2 H), 1.03 - 1.15 (m, 2 H), 1.22 - 1.29 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 1.67 (m, 4 H), 2.07 - 2.16 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 1 H), 6.71 - 6.83 (m, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 4

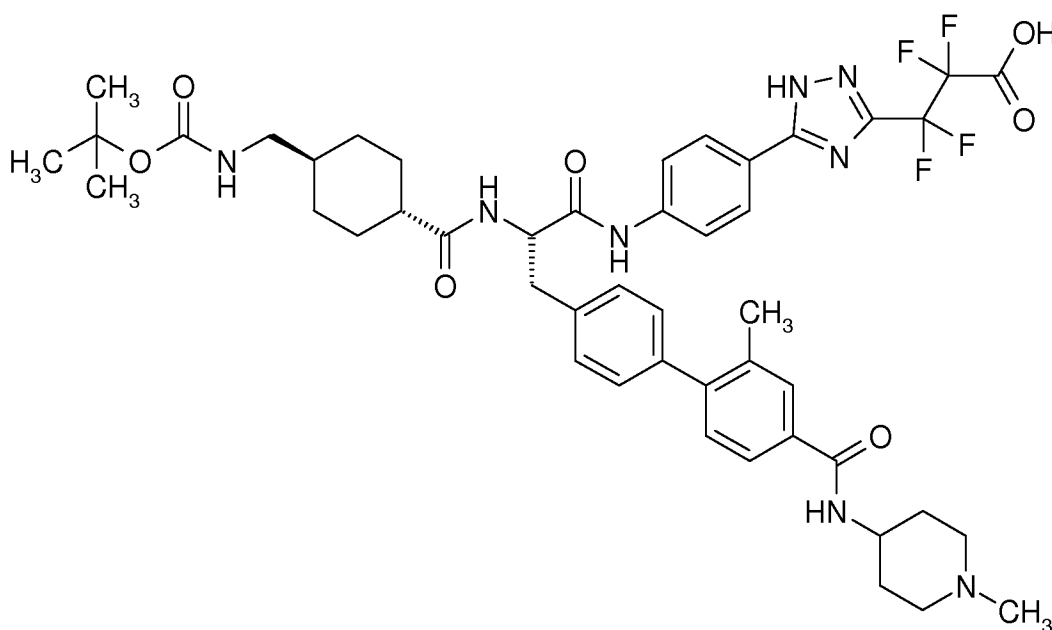
- 224 -

H), 7.39 (d, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 7.96 (d, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 12.58 - 13.06 (m, 1 H), 15.03 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 825.3$ $[M+H]^+$.

Beispiel 163A

- 5 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]-amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure

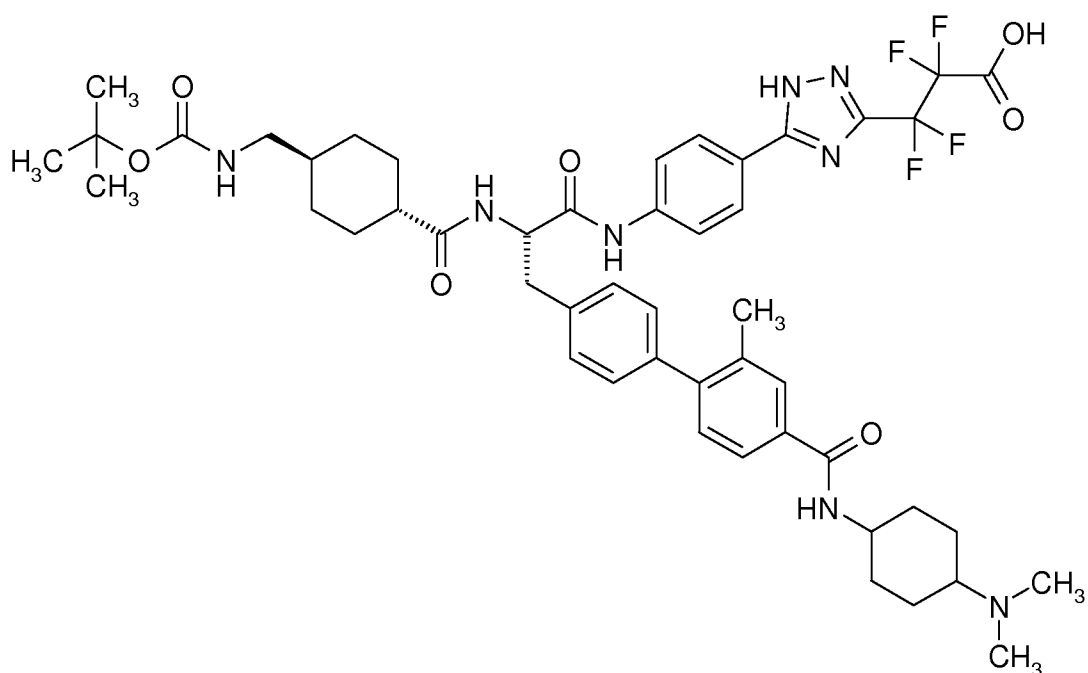


- 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({ 4-[3-
10 (2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxo-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (80 mg, 0.1 mmol) und 1-Methylpiperidin-4-amin (22 mg, 0.2 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.05 ml, 0.3 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (55 mg, 0.15 mmol) versetzt und 16 h bei RT gerührt.
15 Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 49 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 921.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 164A

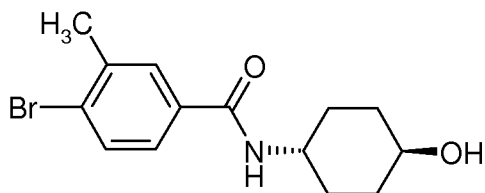
3-[5-(4-{[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoic acid



5

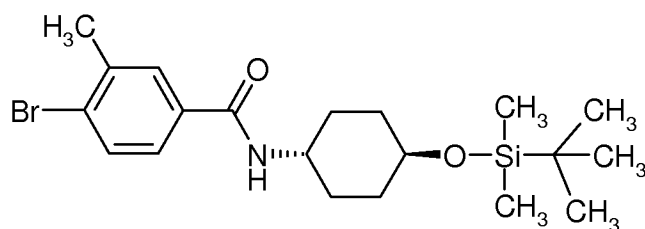
4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylic acid (80 mg, 0.1 mmol) und N,N-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin (28 mg, 0.2 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit N,N-Diisopropylethylamin (0.05 ml, 0.3 mmol) sowie N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (55 mg, 0.15 mmol) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und zweimal über präparative HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 11 mg (11% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 949.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 165A4-Brom-*N*-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-3-methylbenzamid

In 1.40 l DMF wurden 4-Brom-3-methylbenzoesäure (121.0 g, 562.7 mmol) sowie *trans*-4-
 5 Aminocyclohexanol (71.3 g, 618.9 mmol) vorgelegt und mit *N,N*-Diisopropylethylamin (294.0 ml, 1688.0 mmol) versetzt. Anschließend wurde *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (320.9 g, 844.0 mmol) portionsweise zugefügt wobei die Reaktionstemperatur mittels Eiskühlung unter 30°C gehalten wurden. Die Reaktionsmischung wurde anschließend in Wasser eingerührt, der Feststoff abgesaugt
 10 und mit Wasser nachgewaschen. Der noch feuchte Filtrerrückstand wurde in Acetonitril verrührt, abgesaugt und mit Acetonitril nachgewaschen. Man erhielt nach Lufttrocknung 157.2 g der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 312$ $[M+H]^+$.

Beispiel 166A15 4-Brom-*N*-(*trans*-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]cyclohexyl)-3-methylbenzamid

In 3.14 l Dimethylformamid wurde 4-Brom-*N*-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-3-methylbenzamid (157.0 g, 502.9 mmol) vorgelegt, mit Imidazol (65.0 g, 955.4 mmol) versetzt und nacheinander Pentafluorphenol (17.2 g, 93.3 mmol) sowie *tert*-Butyl(chlor)dimethylsilan (106.1 g, 704.0 mmol)
 20 zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT nachgerührt, anschließend in Wasser eingerührt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Petrolether verrührt, der

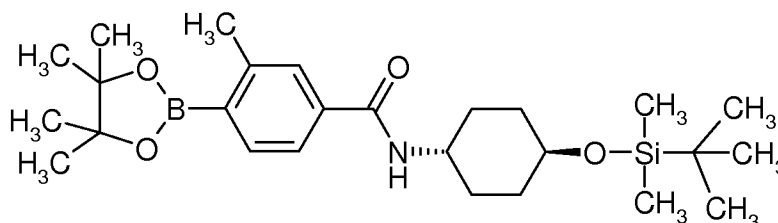
- 227 -

Feststoff abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Man erhielt nach Lufttrocknung 180.2 g der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.44$ min; MS (ESIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

Beispiel 167A

- 5 *N*-(*trans*-4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]cyclohexyl)-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

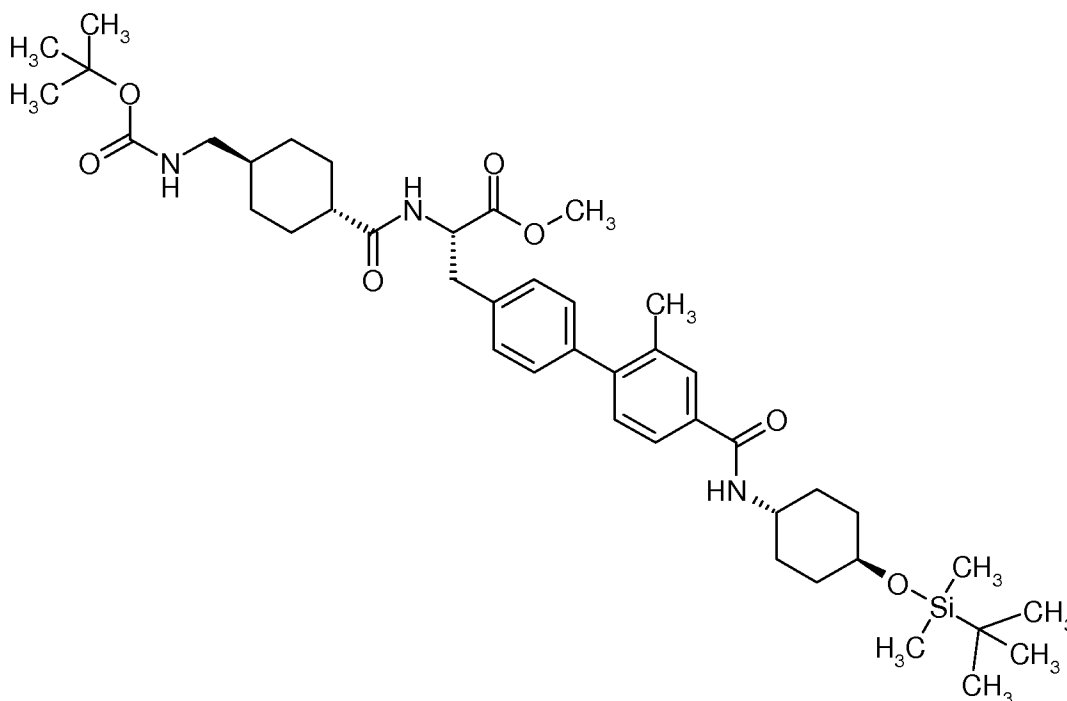


- In 2.02 l Dioxan wurde 4-Brom-*N*-(*trans*-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]cyclohexyl)-3-methylbenzamid (202.0 g, 473.7 mmol) unter Argon vorgelegt und mit Kaliumacetat (139.5 g, 1420.9 mmol) sowie Bis(pinacolato)diboron (144.3 g, 568.4 mmol) versetzt. Anschließend wurde 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex (11.6 g, 14.2 mmol) zugefügt und die Mischung bei 90°C bis zum vollständigen Umsatz gerührt (LC-MS Reaktionskontrolle). Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei RT mit Essigsäureethylester verdünnt, durch Kieselgur filtriert und der Filtrückstand mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das gesammelte Filtrat wurde mit Wasser sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in 1.8 l Dichlormethan gelöst und mit 300 g Kieselgel (0.04-0.06 µm) versetzt. Die Mischung wurde abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Das gesammelte Filtrat wurde eingengt und der Rückstand aus 1.0 l Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt so 162.3 g der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$.

Beispiel 168A

- Methyl-(2*S*)-2-[[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-{4'-[[*trans*-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]cyclohexyl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoat



Methyl-4-brom-*N*-[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-*L*-phenylalaninat (300 mg, 0.60 mmol), *N*-(*trans*-4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]cyclohexyl)-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (343 mg, 0.72 mmol) und

5 Natriumcarbonat (192 mg, 1.81 mmol) wurden unter Argon in 3.0 ml DMF und 0.5 ml Wasser vorgelegt. Anschließend wurde 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethankomplex (49 mg, 0.06 mmol) zugefügt und die Mischung bei 85°C über Nacht geschüttelt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml Essigsäureethylester verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die

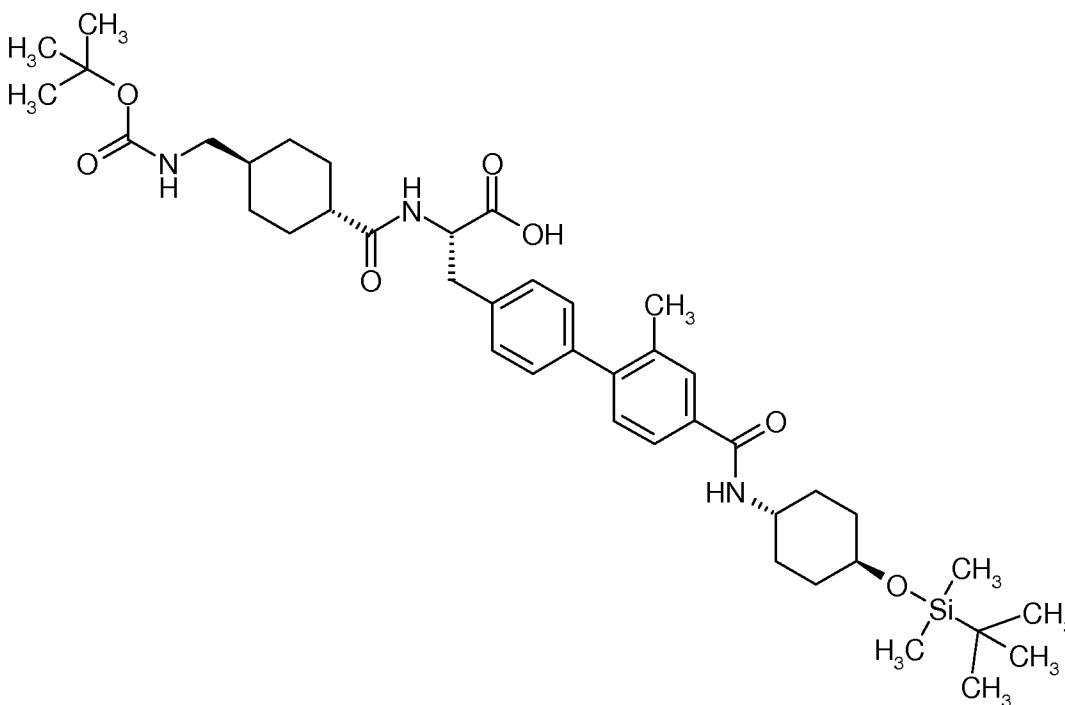
10 gesammelten organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Kieselgelchromatographie gereinigt (Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gradient). Man erhielt 285 mg (61% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 765$ $[M+H]^+$.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 8.21-8.09 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 6.81-6.72 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.47-1.04 (m, 16H), 0.90-0.70 (m, 11H), 0.08-0.03 (m, 6H).

Beispiel 169A

(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-{4'-[[*(trans*-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)cyclohexyl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propansäure



5

Methyl-(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-{4'-[[*(trans*-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)cyclohexyl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoat (266 mg, 0.35 mmol) wurde in 2.0 ml THF vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung von Lithiumhydroxid (42 mg, 1.74 mmol) in 1.0 ml Wasser zugefügt und die Mischung 1 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend eingengt, der Rückstand mit 20 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure auf pH 3-4 eingestellt und 15 min nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 236 mg (86% d. Th.) der Titelverbindung.

10

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.41$ min; MS (ESIpos): $m/z = 751$ $[M+H]^+$.

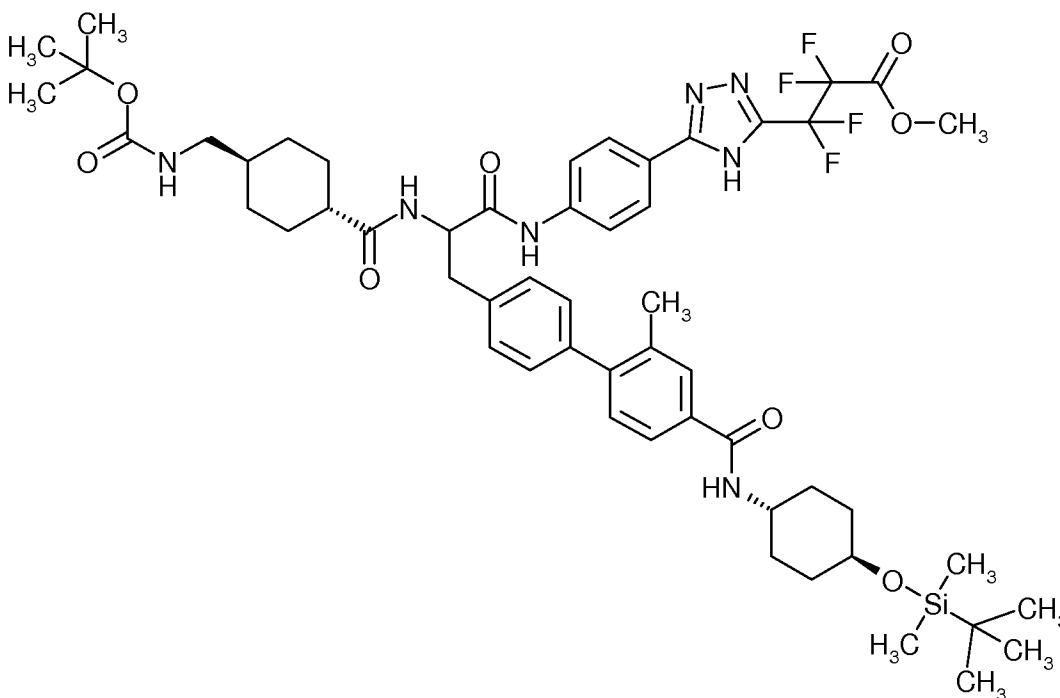
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 8.13 (d, 1H), 7.91-7.80 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.79-6.72 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.47-1.06 (m, 16H), 0.92-0.73 (m, 11H), 0.06 (s, 6H).

15

Beispiel 170A

Methyl-3-(5-{4-[(2-[[*(trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-{4'-[(*trans*-4-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl)amino]phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat

5 (Enantiomergemisch)



In 500 ml DMF wurden (2*S*)-2-[[*(trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-{4'-[(*trans*-4-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propansäure (28.00 g, 37.33 mmol) sowie Pentafluorphenol (17.18 g, 93.32 mmol) vorgelegt und anschließend 4-Dimethylaminopyridin (0.46 g, 3.73 mmol) zugefügt. Die Mischung wurde auf -18°C gekühlt und mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (9.30 g, 48.53 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und über Nacht nachgerührt. Zur Reaktionslösung wurde dann Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat (13.07 g, 41.06 mmol) hinzugefügt und die Mischung 6 Tage bei RT nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam in 3 l Wasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Filtrerrückstand wurde in 250 ml Acetonitril aufgenommen und bei 45°C für 15 min verrührt. Der entstandene Feststoff wurde bei RT abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 23.00 g (59% d. Th.) der Titelverbindung als Enantiomergemisch.

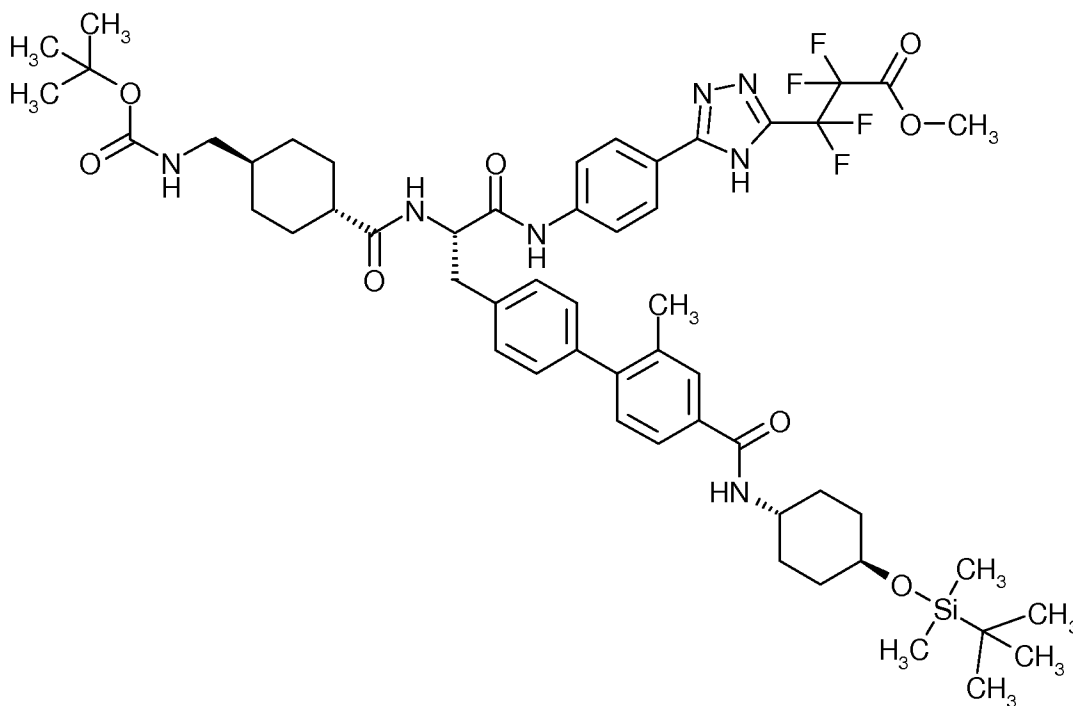
20 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.46 min; MS (ESIpos): m/z = 1051 $[M+H]^+$.

- 231 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 15.16 (br. s., 1H), 10.39 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.44-1.09 (m, 18H), 0.87 (s, 11H), 0.06 (s, 6H).

Beispiel 171A

Methyl-3-[5-(4-[[*(2S)*-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-{4'-[[*(trans*-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat (Enantiomer 1)



Enantiomerentrennung von 18 g des Enantiomerengemisches aus Beispiel 170A ergab 6.68 g der Titelverbindung Beispiel 171A (Enantiomer 1).

Chirale analytische HPLC: *R*_t = 6.94 min; >98% ee.

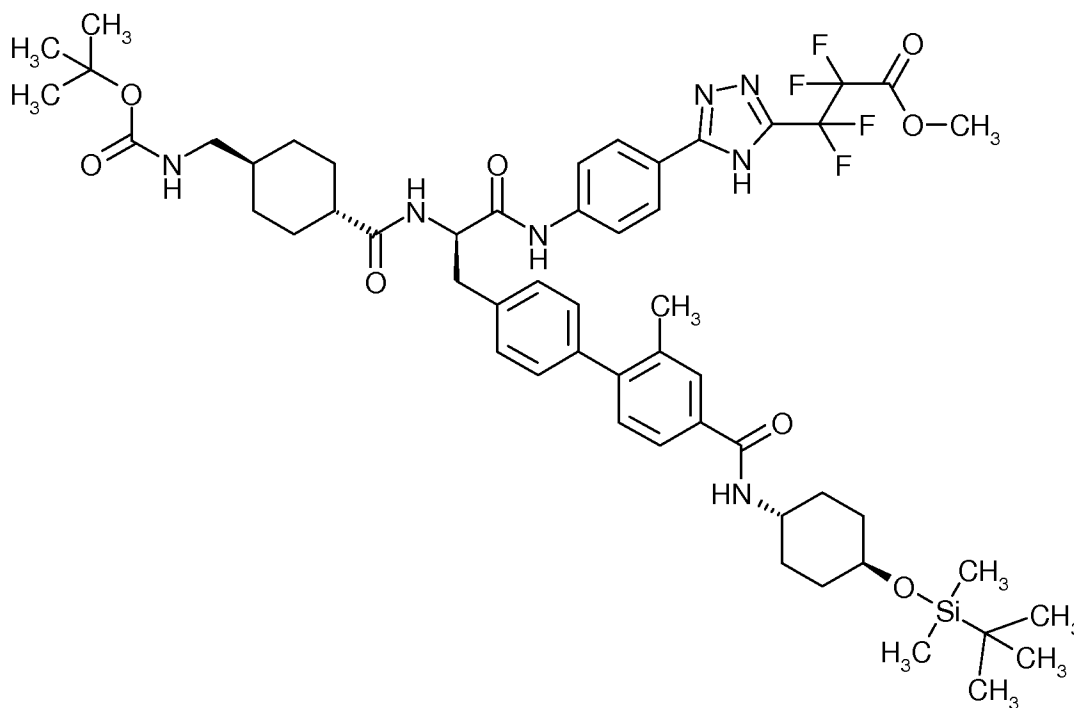
Spezifische Drehung: [α] = 39.5° (c = 0.447 g/100 ml, Methanol, 20°C, 589 nm).

Trennmethode (SFC): Säule: Chiralpak OD-I 20 μm 400 mm x 50 mm; Eluent: 65% Kohlendioxid, 35% Methanol; Temperatur: 20°C; Fluss: 400 g/min; Druck: 80 bar; UV-Detektion: 210 nm.

Analytik (SFC): Säule: IC-3 5 µm 250 mm x 4.6 mm; Eluent: 70% Kohlendioxid, 30% Ethanol; Temperatur: 40°C; Fluss: 3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Beispiel 172A

Methyl-3-[5-(4-[[[(2*R*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-{4'-[[(*trans*-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat (Enantiomer 2)



Enantiomerentrennung von 18 g des Enantiomerengemisches aus Beispiel 170A ergab 6.57 g der Titelverbindung Beispiel 172A (Enantiomer 2).

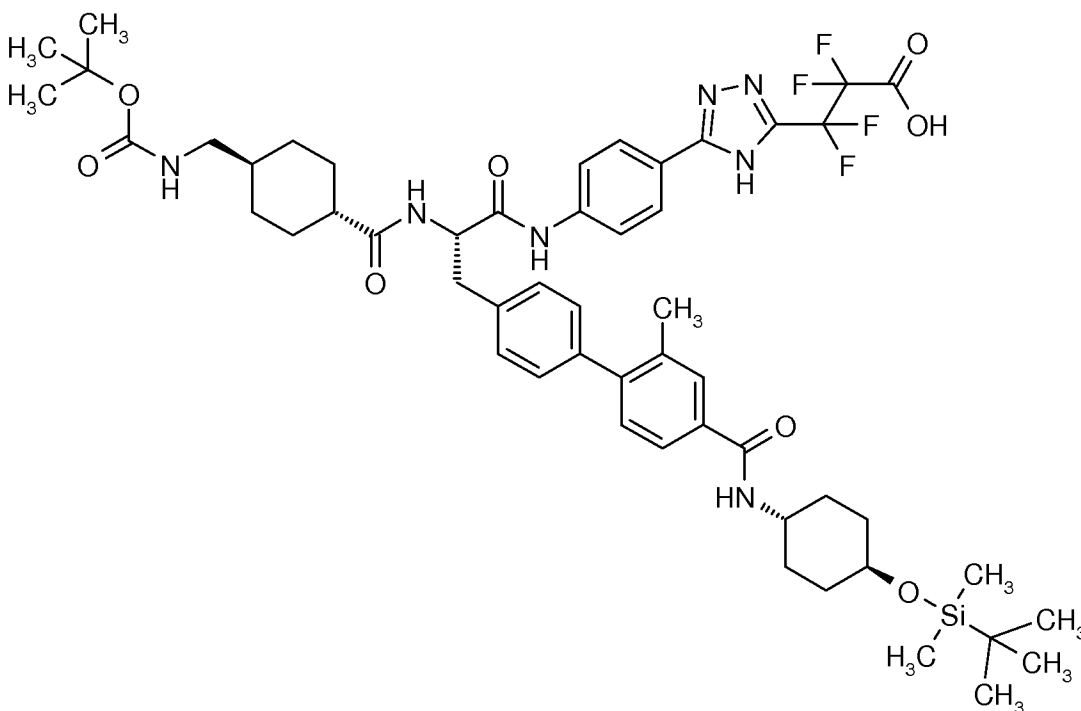
10 Chirale analytische HPLC: R_t = 15.64 min; >98% ee.

Trennmethode (SFC): Säule: Chiralpak OD-I 20 µm 400 mm x 50 mm; Eluent: 65% Kohlendioxid, 35% Methanol; Temperatur: 20°C; Fluss: 400 g/min; Druck: 80 bar; UV-Detektion: 210 nm.

Analytik (SFC): Säule: IC-3 5 µm 250 mm x 4.6 mm; Eluent: 70% Kohlendioxid, 30% Ethanol; Temperatur: 40°C; Fluss: 3 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Beispiel 173A

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-{4'-[[(*trans*-4-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



5

Methyl-3-{5-[4-({4-brom-*N*-[(*trans*-4-{{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-*L*-phenylalanyl}amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat (9.9 g, 12.7 mmol) und *N*-(*trans*-4-{{[(*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclohexyl)-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (9 g, 19 mmol) wurden in 150 ml

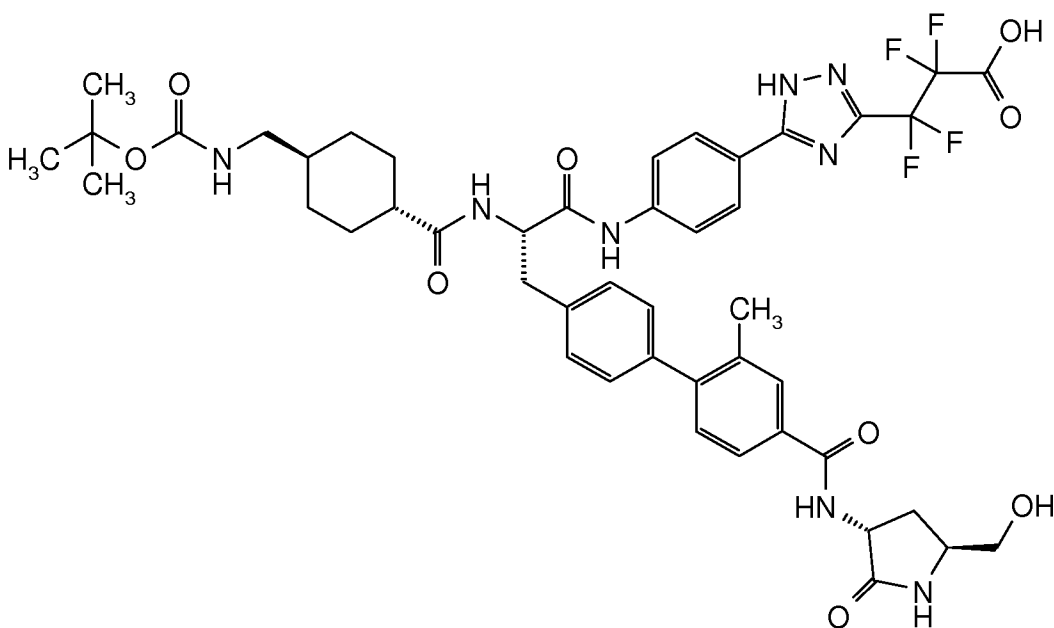
10 Dimethylformamid gelöst und mit wässriger Natriumcarbonatlösung (2M, 32 ml, 63 mmol) versetzt und entgast. Nach Zugabe von 1 g (1.27 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid wurde das Reaktionsgemisch für 4 h bei 85°C gerührt. Es wurden wässrige Natriumcarbonatlösung (2M, 12.6 ml, 25 mmol) und 0.1 g (0.13 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch für

15 2 h bei 85°C gerührt. Es wurde in Wasser verrührt, mit verdünnter Essigsäure auf pH 4 gestellt und Essigsäureethylester zugegeben bis das Produkt ausgefallen war. Der Rückstand wurde abfiltriert, mit Essigsäureethylester und Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 5.7 g (43% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 19): $R_t = 6.86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1036.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 174A

3-[5-(4-[[(2*S*)-2-[[(trans-4-[[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino }-3-(4'-[[(3*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamoyl }-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino }phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



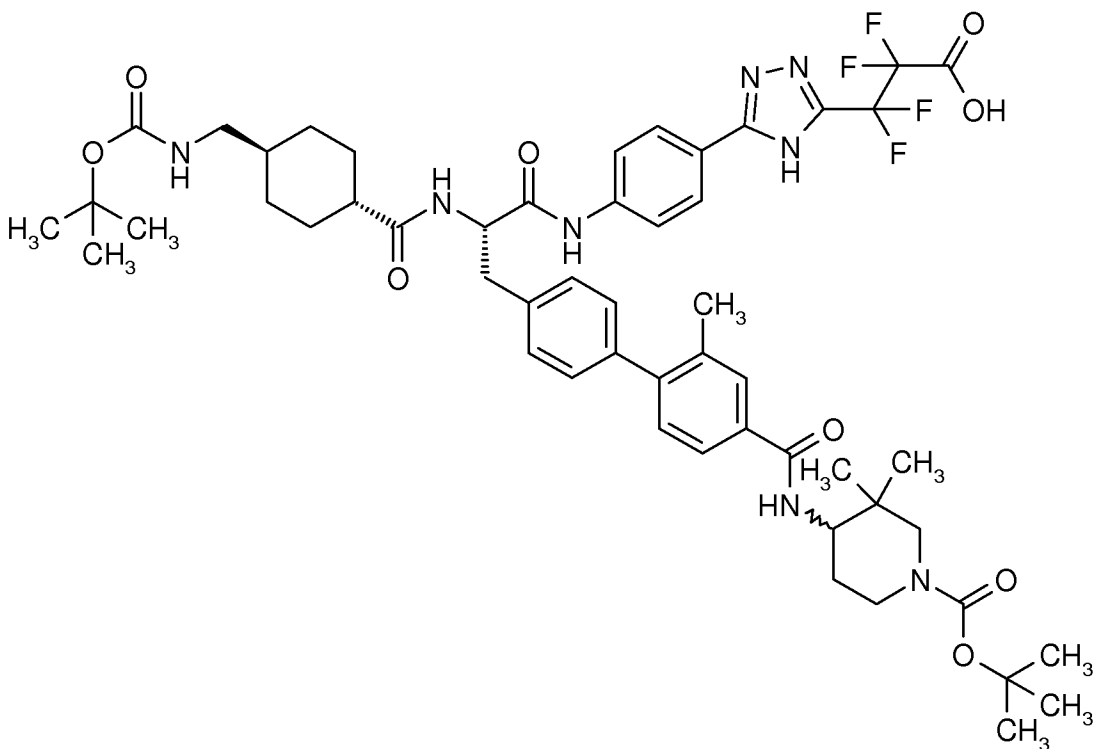
5

4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-({4-[3-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxo-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.12 mmol) und (3*R*,5*S*)-3-Amino-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on-Hydrochlorid (24 mg, 0.15 mmol) wurden in 0.74 ml Dimethylformamid gelöst und mit N,N-Diisopropyl-ethylamin (0.06 ml, 0.36 mmol) sowie N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat (69 mg, 0.18 mmol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 22 mg (5% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 937.6 [M+H]⁺.

Beispiel 175A

3-[5-(4-{{(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-{{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



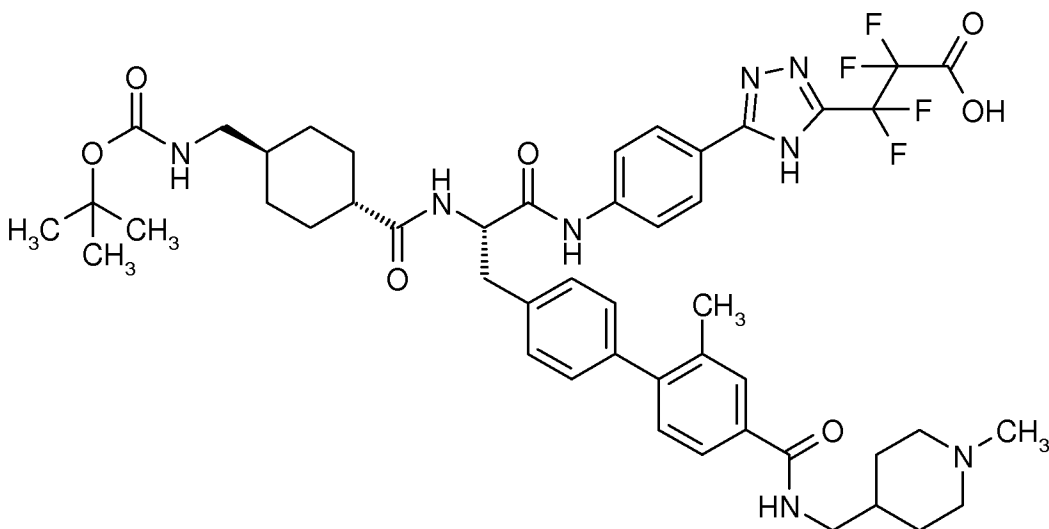
5

4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-({4-[3-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxo-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (253 mg, 0.31 mmol) und *tert*-Butyl-4-amino-3,3-dimethylpiperidin-1-carboxylat (140 mg, 0.61 mmol) wurden in 2.5 ml Dimethylformamid gelöst und mit N,N-Diisopropyl-ethylamin (0.21 ml, 1.2 mmol) sowie N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (175 mg, 0.46 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 157 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 16): R_t = 13.03 min; MS (ESIpos): m/z = 1035.495 [M+H]⁺.

Beispiel 176A

3-[5-(4-{{(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(2'-methyl-4'-{{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]carbonyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure



5

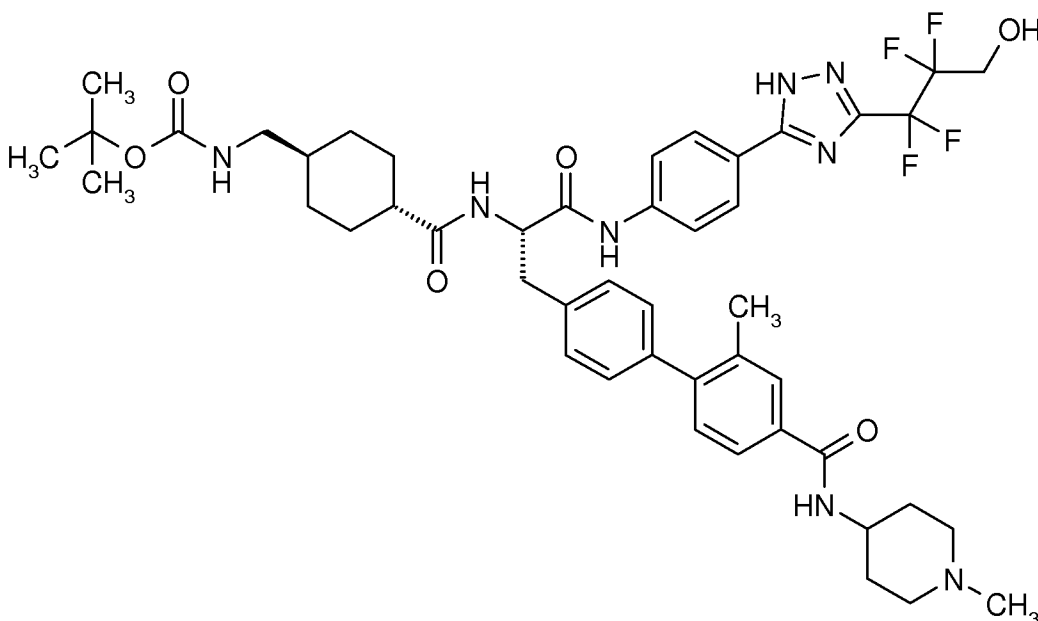
4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[3-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxo-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.12 mmol) und 1-(1-Methylpiperidin-4-yl)methanamin (19 mg, 0.15 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.08 ml, 0.49 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (69 mg, 0.18 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 65 mg (35% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 935.445$ $[M+H]^+$.

- 237 -

Beispiel 177A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]carbamate



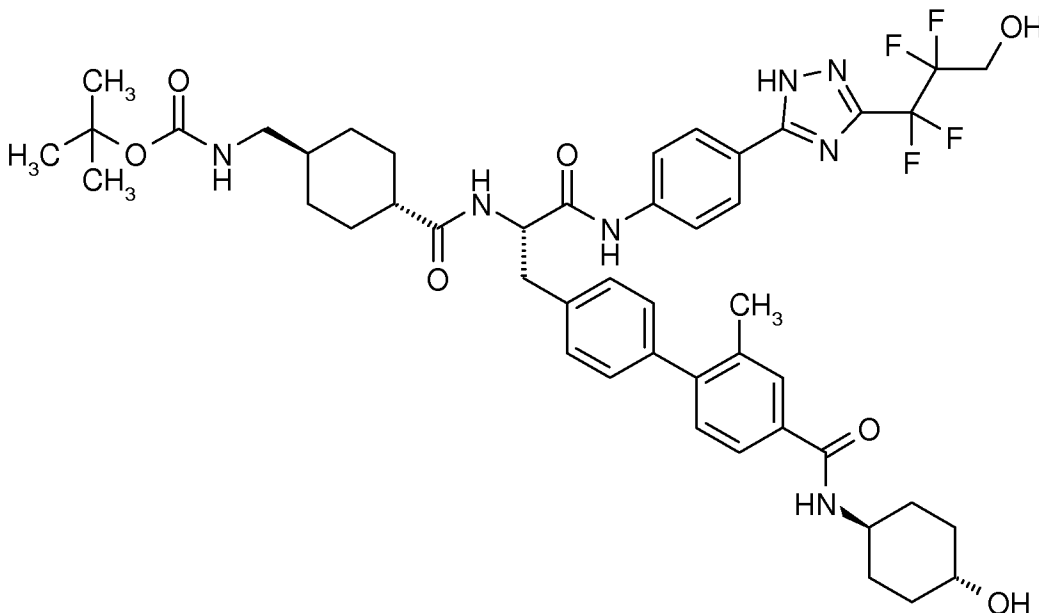
5

4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-
 ({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-
 methylbiphenyl-4-carbonsäure (80 mg, 0.1 mmol) und 1-Methylpiperidin-4-amin (17 mg, 0.15
 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.05 ml,
 10 0.30 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-
 methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (56 mg, 0.15 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt.
 Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC
 gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 57
 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 907.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 178A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-oxo-1-(4-{3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate



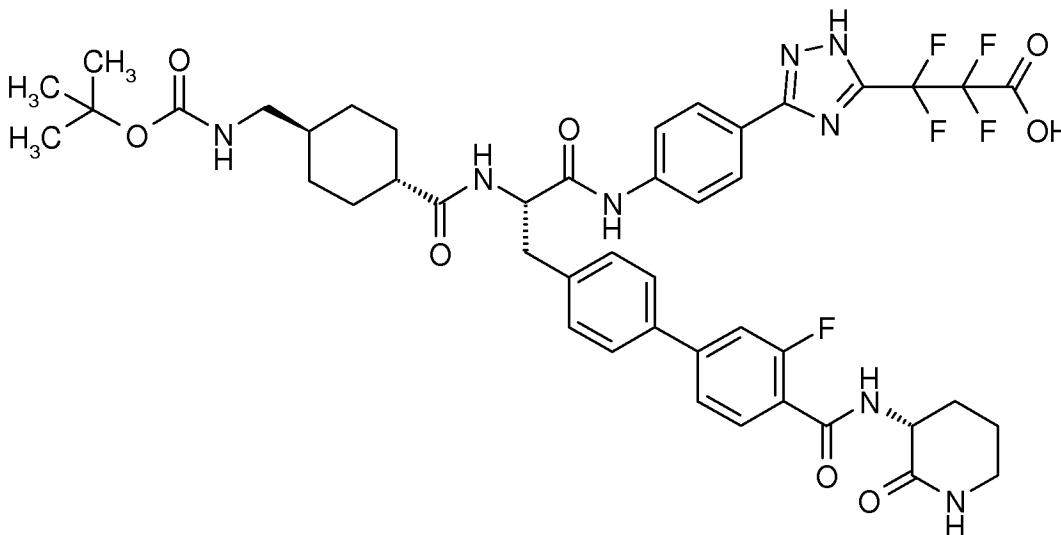
5

4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (80 mg, 0.1 mmol) und *trans*-4-Aminocyclohexanol (17 mg, 0.15 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.05 ml, 0.3 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methylen]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (56 mg, 0.15 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 61 mg (59% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 808.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 179A

3-[3-(4-{[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(3'-fluor-4'-{[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure



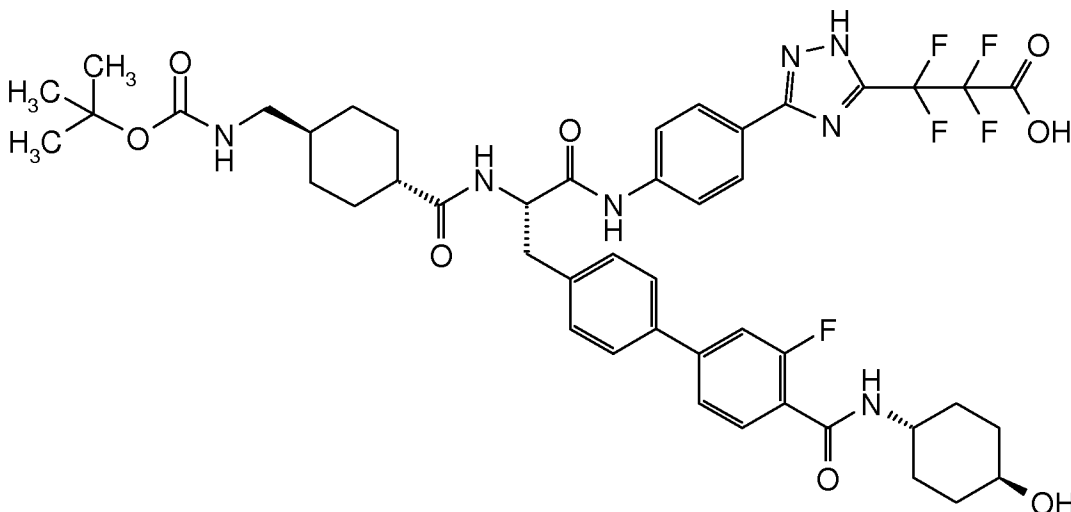
5

4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[5-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-3-fluorbiphenyl-4-carbonsäure (135 mg, 0.16 mmol) und (3*R*)-3-Aminopiperidin-2-on (24 mg, 0.21 mmol) wurden in 4.6 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.09 ml, 0.49 mmol) sowie *N*-(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (92 mg, 0.24 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 52 mg (26% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 925.3$ [M+H]⁺.

Beispiel 180A

3-[3-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-{3'-fluor-4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure



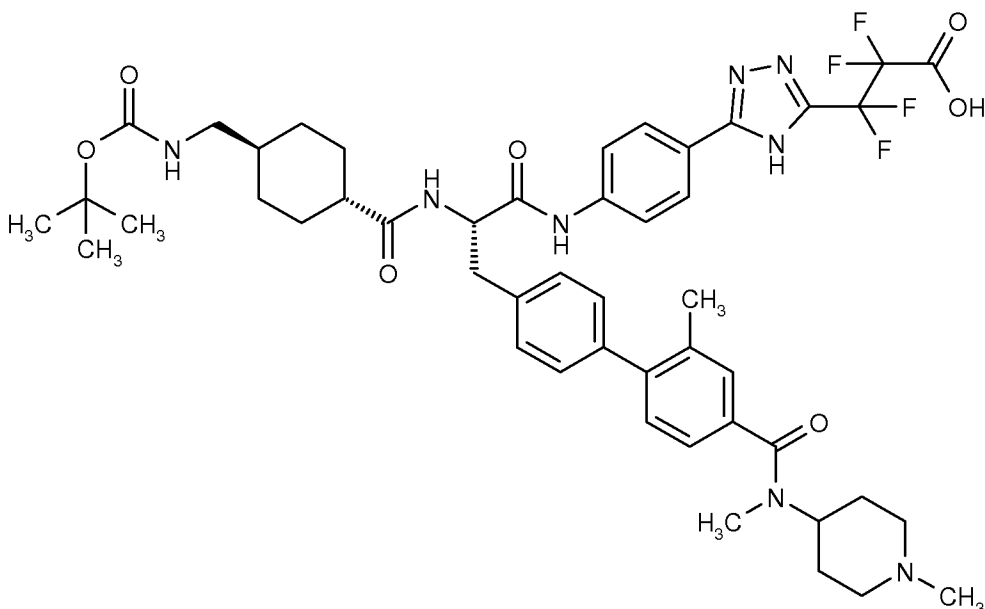
5

4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-{{4-[5-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}amino}-3-oxopropyl]-3-fluorobiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.12 mmol) und *trans*-4-Aminocyclohexanol (18 mg, 0.16 mmol) wurden in 3.3 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.06 ml, 0.36 mmol) sowie *N*[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (69 mg, 0.18 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 17 mg der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 926.7$ $[M+H]^+$.

Beispiel 181A

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-{2'-methyl-4'-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



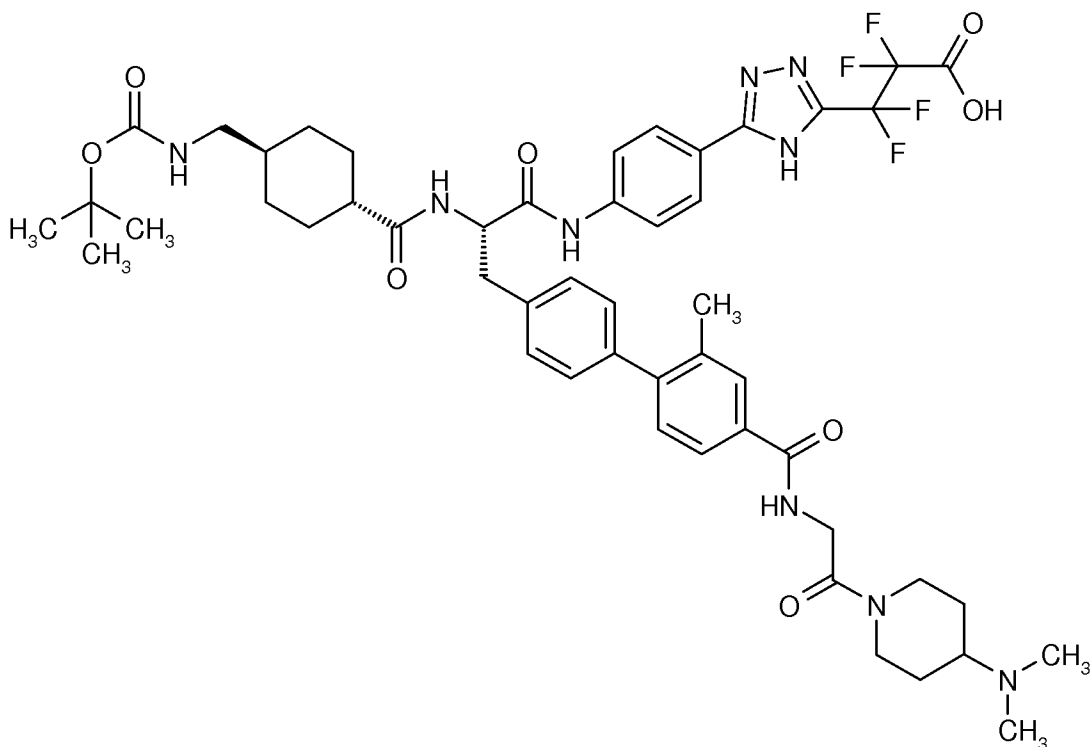
5

4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-{(4-[5-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl)amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.12 mmol) und *N*,1-Dimethylpiperidin-4-amin (18.6 mg, 0.15 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.08 ml, 0.49 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (69 mg, 0.18 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 26 mg (20% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESIpos): $m/z = 935.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 182A

3-{5-[4-({(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-({2-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}carbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure



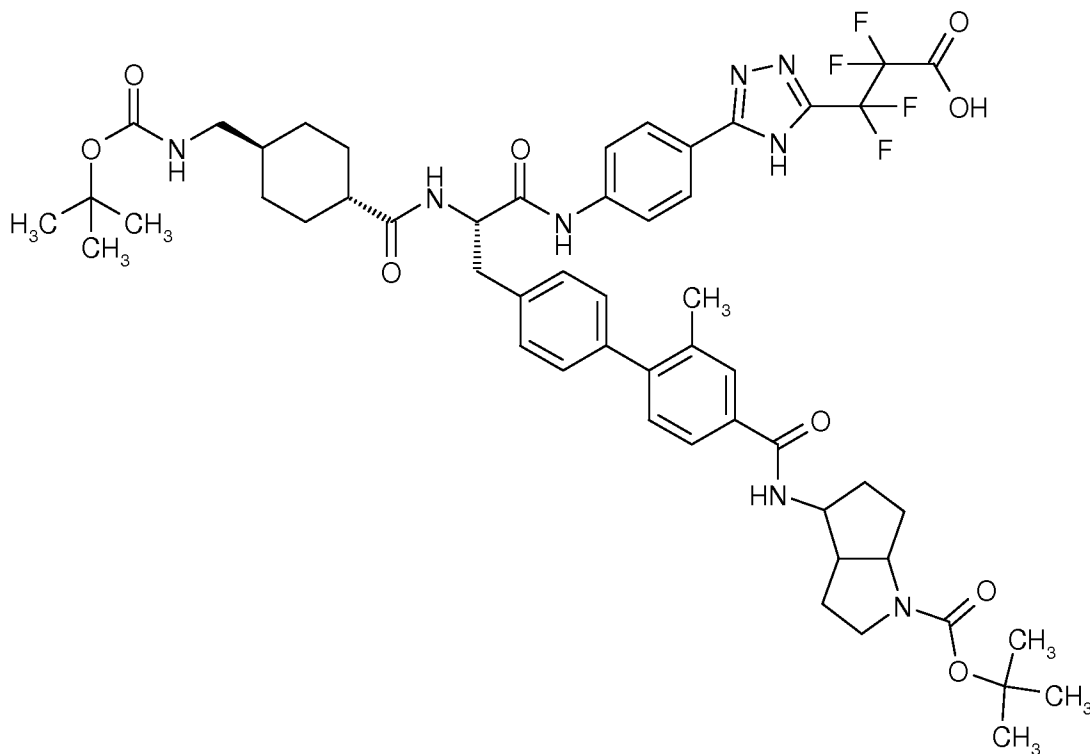
5

4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[5-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (110 mg, 0.13 mmol) und 2-Amino-1-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]ethanon (29.6 mg, 0.16 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.09 ml, 0.53 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (76 mg, 0.2 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 66.8 mg (43% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 992.6$ $[M+H]^+$.

Beispiel 183A

3-[5-(4-{{(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-{{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrol-4-yl]}carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



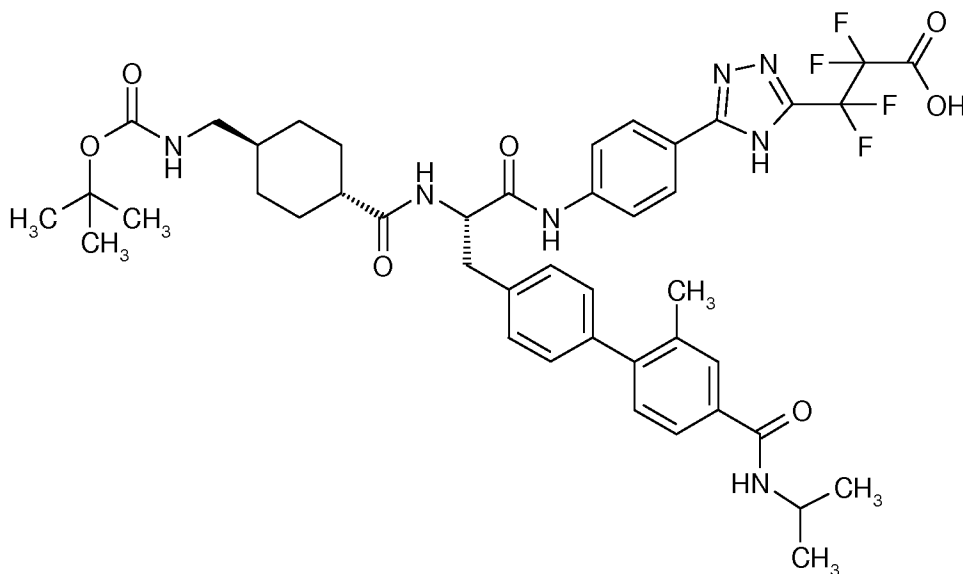
5

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-({4-[3-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxo-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (110 mg, 0.13 mmol) und *tert*-Butyl-4-aminohexahydrocyclopenta[b]pyrrol-1(2*H*)-carboxylat (36.2 mg, 0.16 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.09 ml, 0.53 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (76 mg, 0.2 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 26 mg (15% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1033.7$ $[M+H]^+$.

Beispiel 184A

3-{5-[4-({(2*S*)-2-[[*(trans*-4-{{*(tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure



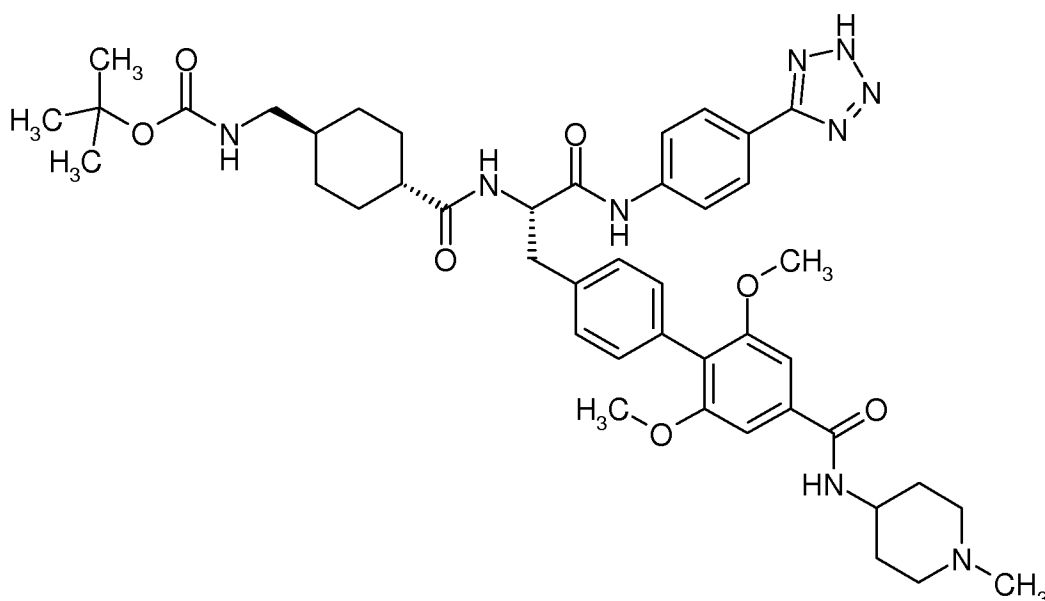
5

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-{{*(tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-({4-[3-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxo-propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.12 mmol) und Propan-2-amin (8.6 mg, 0.15 mmol) wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit *N,N*-Diisopropyl-ethylamin (0.08 ml, 0.49 mmol) sowie *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat (69 mg, 0.18 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 25 mg (17% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 866.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 185A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-{2',6'-dimethoxy-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]-carbammat



5

4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2,6-dimethoxybiphenyl-4-carbonsäure (300 mg, 60%ig, 0.25 mmol) und 4-Amino-N-methylpiperidin (56 mg, 0.50 mmol) wurden in 4.5 ml Dimethylformamid vorgelegt, mit N,N-Diisopropylethylamin (0.13 ml, 0.74 mmol) sowie 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluoro-phosphat (141 mg, 0.37 mmol) versetzt und die Mischung bei RT 3 Tage stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und mit 1M Salzsäure angesäuert. Die so erhaltene Suspension wurde mit 20 ml Essigsäureethylester verdünnt, anschließend filtriert und der Filtrückstand im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in Acetonitril/DMSO aufgenommen, filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 68 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 825$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 10.20 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.79-2.64 (m,

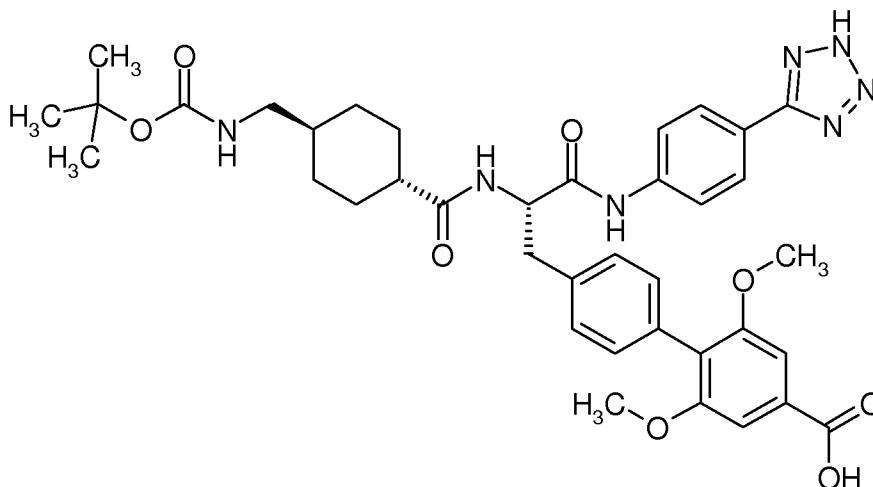
20

- 246 -

3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.80-1.52 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.32-1.11 (m, 3H), 0.91-0.76 (m, 2H).

Beispiel 186A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-
5 [[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2,6-dimethoxybiphenyl-4-carbonsäure

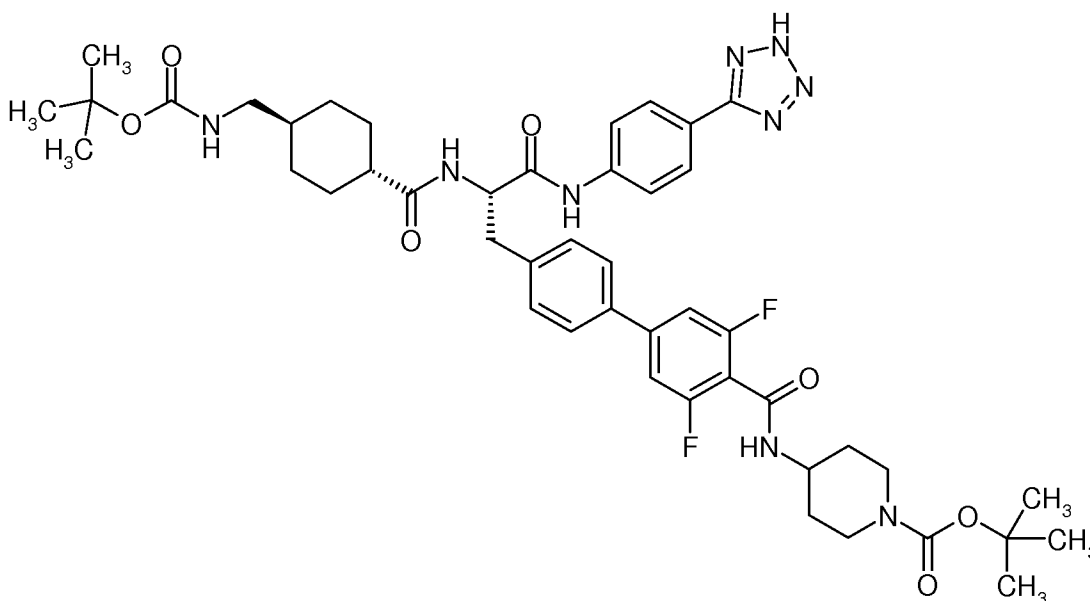


4-Brom-*N*- α -[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-*N*-[4-(2*H*-
tetrazol-5-yl)phenyl]-*L*-phenylalaninamid (1.00 g, 1.60 mmol) aus Beispiel 4A, Tetrahydroxy-
diboran (286 mg, 3.19 mmol) und 2'-(Azanidyl- κ -*N*-)biphenyl-2-yl- κ C2][di-(3*s*,5*s*,7*s*)-
10 adamantan-1-yl(butyl)phosphoranyl](methanesulfonatato- κ -*O*-)palladium (116 mg, 0.16
mmol) wurden unter Argon in 12.0 ml Methanol vorgelegt. Anschließend wurde *N,N*-
Diisopropylethylamin (0.83 ml, 4.79 mmol) zugefügt und die Mischung 2 h bei 50°C geschüttelt.
Anschließend wurden bei RT 6.38 ml 1M wässrige Kaliumphosphatlösung sowie 4-Brom-3,5-
dimethoxybenzoesäure (417 mg, 1.60 mmol) zugegeben und die Mischung 3 Tage bei 50°C
15 geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend durch Celite filtriert und der
Filterrückstand mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Hälfte eingengt, mit 1M
Salzsäure angesäuert, der entstandene Feststoff abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man
erhielt 1.07 g Rohprodukt (80% Reinheit), welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 727 $[M+H]^+$.

Beispiel 187A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3,5-difluorbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



5

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3,5-difluorbiphenyl-4-carbonsäure (70 mg, 0.10 mmol) wurde in 1.0 ml DMF vorgelegt und *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat (40 mg, 0.20 mmol) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (0.05 ml, 0.30 mmol) zugefügt. Anschließend wurde 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluoro-phosphat (57 mg, 0.15 mmol) zugefügt und die Mischung über Nacht bei RT geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril verrührt und abfiltriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 43 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 886$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 16.71 (br. s., 1H), 10.45 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 6.80-6.71 (m, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.79-

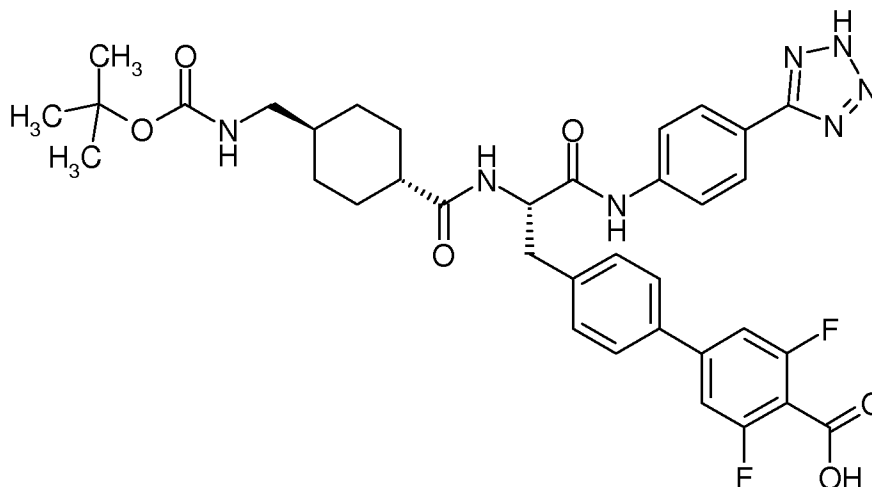
20

- 248 -

2.71 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 5H), 1.32-1.08 (m, 5H), 0.92-0.73 (m, 2H).

Beispiel 188A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-
5 { [4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino } propyl]-3,5-difluorbiphenyl-4-carbonsäure



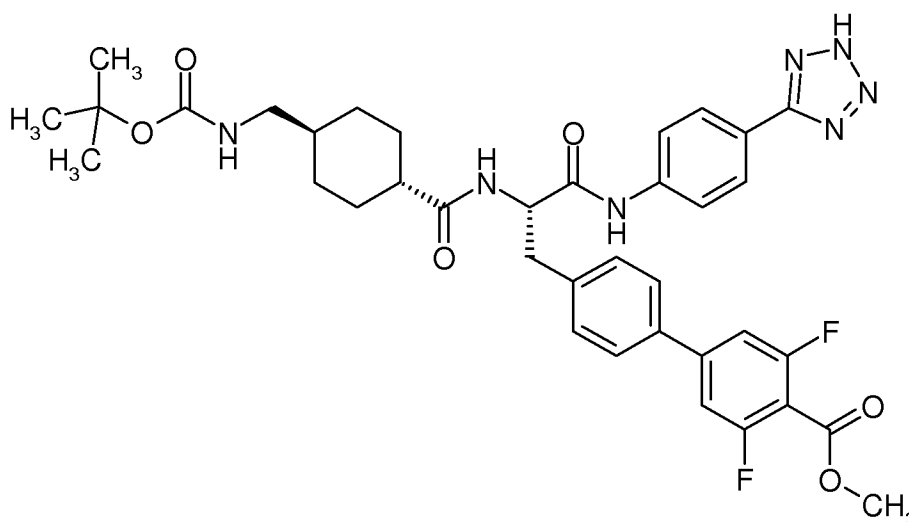
Methyl-4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-
3-oxo-3-{ [4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino } propyl]-3,5-difluorbiphenyl-4-carboxylat (43 mg,
0.06 mmol) wurde in 1.0 ml THF vorgelegt, anschließend eine Lösung von Lithiumhydroxid (29
10 mg, 1.20 mmol) in 0.5 ml Wasser zugefügt und die Mischung über Nacht bei RT nachgerührt. Die
Reaktionsmischung wurde anschließend mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 1M Salzsäure
angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im
Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 36 mg der Titelverbindung als Rohprodukt (90% Reinheit),
welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 704$ $[M+H]^+$.

Beispiel 189A

Methyl-4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-
3-oxo-3-{ [4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino } propyl]-3,5-difluorbiphenyl-4-carboxylat

- 249 -



4-Brom-*N*- α -[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-*N*-[4-(2*H*-
 tetrazol-5-yl)phenyl]-*L*-phenylalaninamid (250 mg, 0.40 mmol) aus Beispiel 4A, Tetrahydroxy-
 diboran (107 mg, 1.20 mmol) und 2'-(Azanidyl- κ -*N*-)biphenyl-2-yl- κ C2][di-(3*s*,5*s*,7*s*)-
 5 adamantan-1-yl(butyl)phosphoranyl](methanesulfonatato- κ -*O*-)palladium (29 mg, 0.04 mmol)
 wurden unter Argon in 5.0 ml Methanol vorgelegt. Anschließend wurde *N,N*-Diisopropylethylamin
 (0.21 ml, 1.20 mmol) zugefügt und die Mischung 3 h bei 50°C nachgerührt. Anschließend wurden
 bei RT 1.20 ml 1M wässrige Kaliumphosphatlösung sowie Methyl-4-brom-2,6-difluorbenzoat (100
 mg, 0.40 mmol) zugegeben und die Mischung über Nacht bei 50°C nachgerührt. Die
 10 Reaktionsmischung wurde anschließend mit 10 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert
 und der entstandene Feststoff abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde mittels präparativer HPLC
 getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 46 mg
 Rohprodukt (90% Reinheit), welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

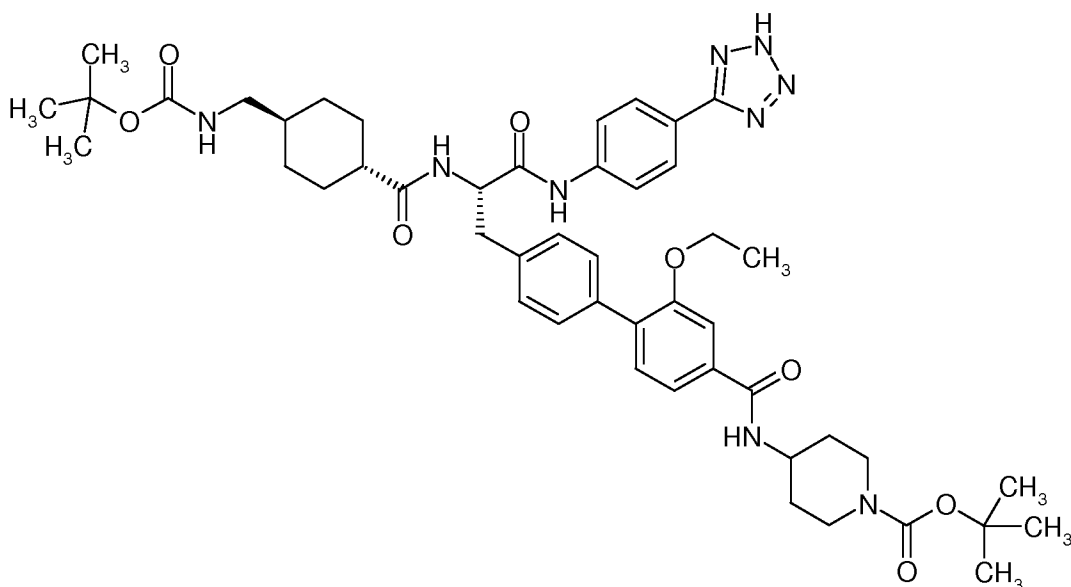
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 718 $[M+H]^+$.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = ppm 16.65 (br. s., 1H), 10.46 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.99 (d,
 2H), 7.87-7.75 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 3.92-3.88
 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.75-1.49
 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.09 (m, 3H), 0.91-0.74 (m, 2H).

Beispiel 190A

20 *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-
 amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-ethoxybiphenyl-4-yl]carbonyl)-
 amino]piperidin-1-carboxylat

- 250 -



4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-
 {[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-ethoxybiphenyl-4-carbonsäure (70 mg, 0.10 mmol)
 wurde in 2.7 ml DMF vorgelegt und *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat (107 mg, 0.53
 5 mmol) sowie N,N-Diisopropylethylamin (0.14 ml, 0.80 mmol) zugefügt. Anschließend wurde 1-
 [Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluoro-phosphat
 (152 mg, 0.40 mmol) zugefügt und die Mischung 2 h bei RT geschüttelt. Die Reaktionsmischung
 wurde mit Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 20 ml
 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat
 10 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril verrührt und abfiltriert.
 Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel:
 Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 70 mg (28% d. Th.) der
 Titelverbindung.

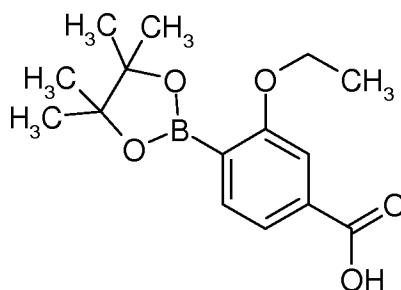
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 894$ $[M+H]^+$.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 16.71 (br. s., 1H), 10.44 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.16 (d,
 1H), 7.99 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.35 (d, 3H), 6.83-6.70 (m, 1H), 4.77-4.67 (m,
 1H), 4.14-3.86 (m, 5H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.99-2.69 (m, 6H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.85-1.75 (m,
 2H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.31-1.10 (m, 6H), 0.91-0.74 (m, 2H).

Beispiel 191A

20 3-Ethoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäure

- 251 -

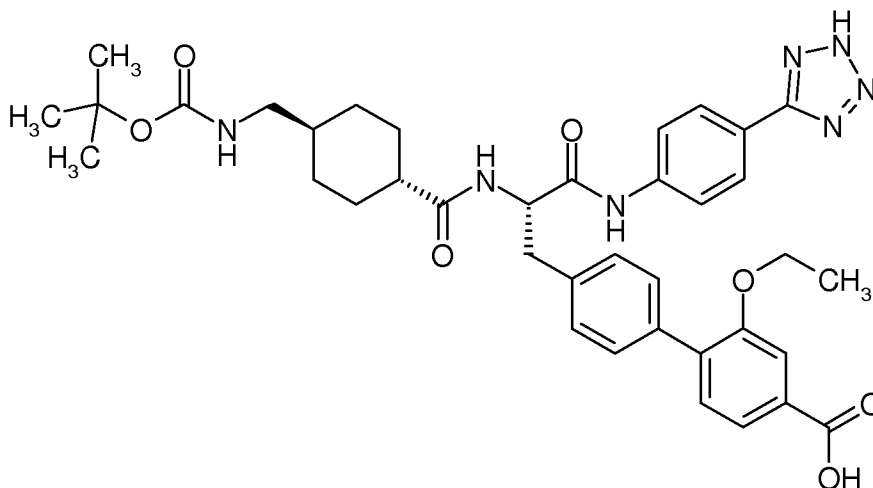


In 14.0 ml Dioxan unter Argon wurden 4-Brom-3-ethoxybenzoesäure (1.00 g, 4.80 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1.55 g, 6.12 mmol) sowie 1.20 g (12.24 mmol) Kaliumacetat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloro-palladium(II) (333 mg, 0.41 mmol) zugefügt und die Mischung für 10 h bei 100°C gerührt. Anschließend wurden weitere 0.05 eq. Katalysator zugefügt und die Mischung für 4 h bei 100°C nachgerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 50 ml Essigsäureethylester verdünnt, durch Celite filtriert und der Rückstand mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das gesammelte Filtrat wurde eingengt und der Rückstand mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (Dichlormethan / Methanol 20:1). Man erhielt 1.74 g der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 293$ $[M+H]^+$.

Beispiel 192A

4'-[(2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl}amino}-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-ethoxybiphenyl-4-carbonsäure



In einer Mischung aus 3.0 ml DMF und 0.3 ml Wasser unter Argon wurden 3-Ethoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäure (80% Reinheit, 204 mg, 0.56 mmol), 4-Brom-*N*-

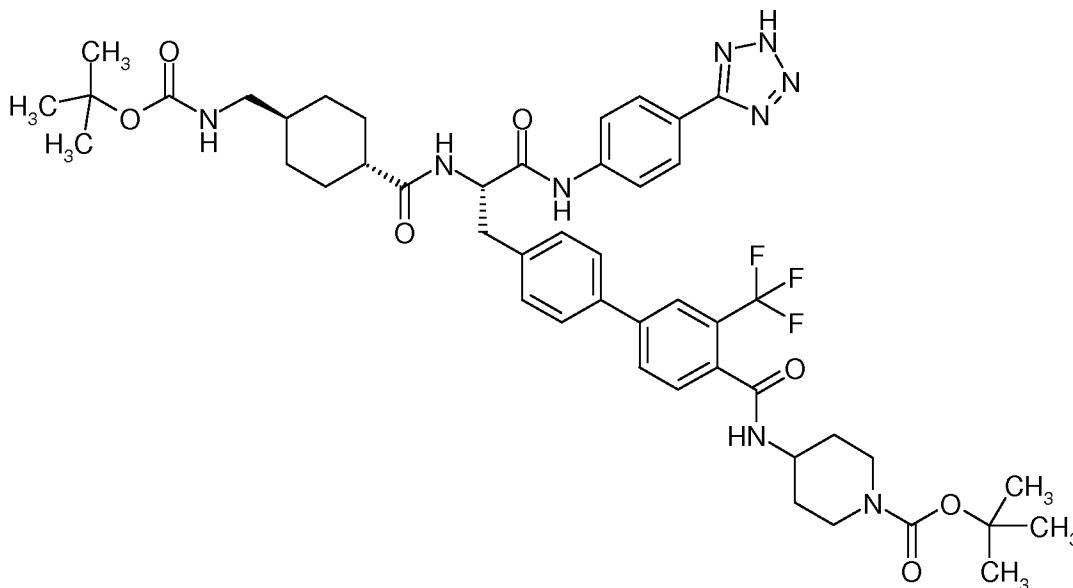
- 252 -

- alpha*-[[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (250 mg, 0.40 mmol) aus Beispiel 4A sowie 169 mg (1.60 mmol) Natriumcarbonat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloropalladium(II) (25 mg, 0.04 mmol) zugefügt und die Mischung für 1 h bei 150°C in der Mikrowelle gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)).
- Man erhielt 43 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 712$ $[M+H]^+$.

Beispiel 193A

- tert*-Butyl-4-[[[4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



- 4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-(trifluormethyl)biphenyl-4-carbonsäure (80% Reinheit, 190 mg, 0.21 mmol) wurde in 2.7 ml DMF vorgelegt und *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat (83 mg, 0.41 mmol) sowie N,N-Diisopropylethylamin (0.11 ml, 0.62 mmol) zugefügt. Anschließend wurde 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid

- 253 -

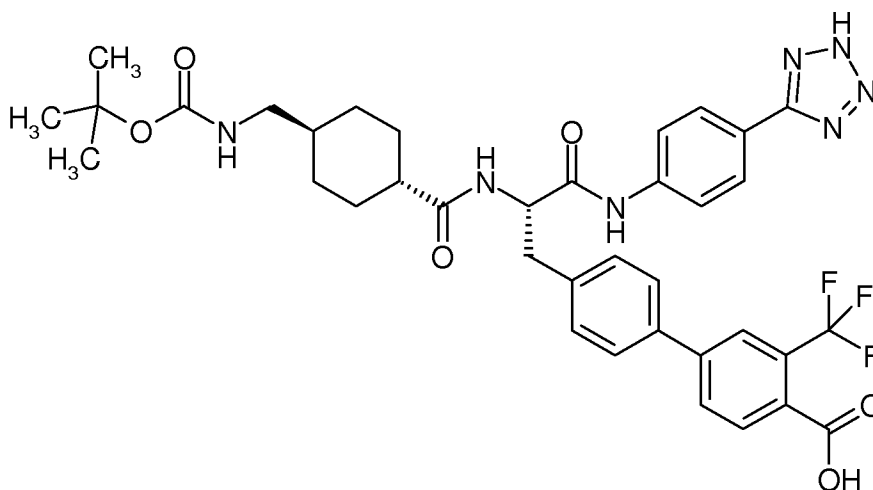
hexafluoro-phosphat (118 mg, 0.31 mmol) zugefügt und die Mischung 1 h bei RT nachgerührt sowie 2 Tage stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril/DMSO verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, der dabei ausfallende Feststoff
 5 abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 138 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 919$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 10.46 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04-7.91 (m, 4H), 7.82 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.00-3.81 (m, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.01-2.83 (m, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H),
 10 1.85-1.76 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.34-1.08 (m, 5H), 0.90-0.74 (m, 2H).

Beispiel 194A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-(trifluormethyl)biphenyl-4-carbonsäure



15

In einer Mischung aus 1.5 ml DMF und 0.2 ml Wasser unter Argon wurden 4-(Dihydroxyboryl)-2-(trifluormethyl)benzoesäure (523 mg, 2.23 mmol), 4-Brom-*N*- α -[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-*N*-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-*L*-phenylalaninamid (1.00 g, 1.60 mmol) aus Beispiel 4A sowie 507 mg (4.79 mmol)
 20 Natriumcarbonat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloropalladium(II) (98 mg, 0.16 mmol) zugefügt und die Mischung für 5 h bei 130°C in der Mikrowelle gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff

- 254 -

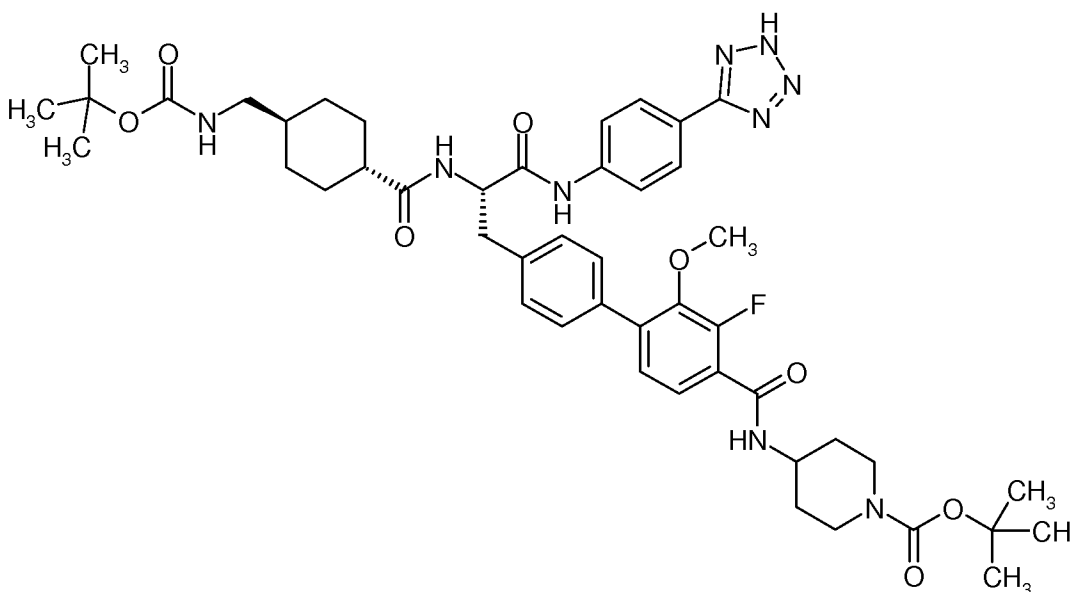
wurde anschließend in Essigsäureethylester aufgenommen, mit je 20 ml Wasser sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde teilweise eingengt und der dabei entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Filtrückstand wurde mit 10 ml Essigsäureethylester gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

- 5 Man erhielt 387 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 736$ $[M+H]^+$.

Beispiel 195A

- 10 *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-fluor-2-methoxybiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



- 15 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-fluor-2-methoxybiphenyl-4-carbonsäure (130 mg, 0.18 mmol) wurde in 3.9 ml DMF vorgelegt und *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat (73 mg, 0.36 mmol) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (0.10 ml, 0.55 mmol) zugefügt. Anschließend wurde 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluor-phosphat (104 mg, 0.27 mmol) zugefügt und die Mischung über Nacht bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril/DMSO verdünnt, filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)).
20 Man erhielt 34 mg (18% d. Th.) der Titelverbindung.

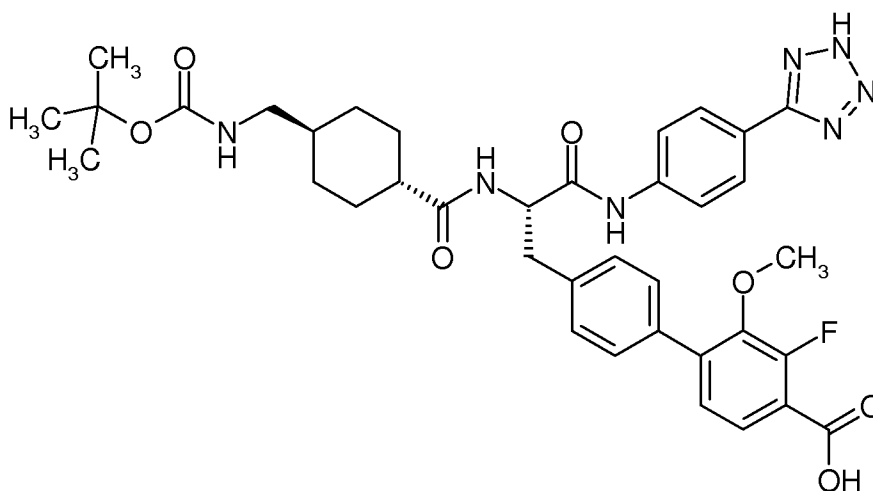
- 255 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 899$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 10.42 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.01-3.82 (m, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.74-1.49 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.06 (m, 4H), 0.90-0.73 (m, 2H).

Beispiel 196A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-fluor-2-methoxybiphenyl-4-carbonsäure



10

In einer Mischung aus 1.0 ml DMF und 0.3 ml Wasser unter Argon wurden 4-(Dihydroxyboryl)-2-fluor-3-methoxybenzoesäure (24 mg, 0.11 mmol), 4-Brom-*N*- α -[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-*N*-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-*L*-phenylalaninamid (50 mg, 0.08 mmol) aus Beispiel 4A sowie 25 mg (0.24 mmol) Natriumcarbonat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloro-palladium(II) (6 mg, 0.01 mmol) zugefügt und die Mischung für 1 h bei 140°C in der Mikrowelle gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 46 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

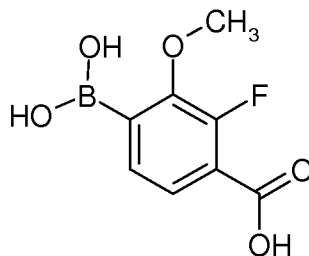
20

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 716$ $[M+H]^+$.

- 256 -

Beispiel 197A

4-(Dihydroxyboryl)-2-fluor-3-methoxybenzoesäure

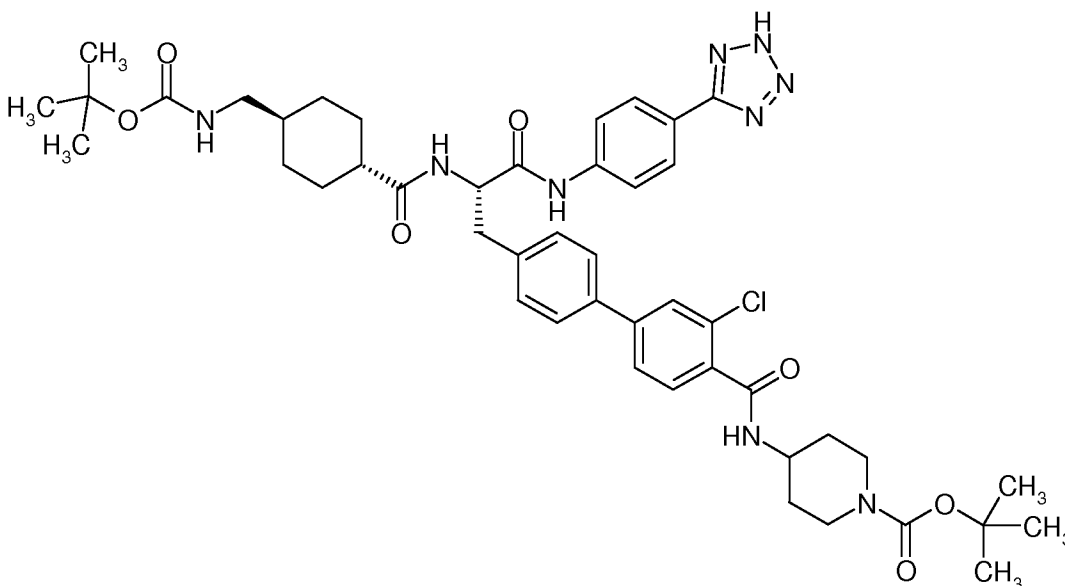


In 2.5 ml Dioxan unter Argon wurden 4-Brom-2-fluor-3-methoxybenzoesäure (100 mg, 0.42 mmol), Bis(pinacolato)diboron (153 mg, 0.60 mmol) sowie 118 mg (1.21 mmol) Kaliumacetat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloro-palladium(II) (16 mg, 0.02 mmol) zugefügt und die Mischung über Nacht bei 90°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in Acetonitril/Wasser (1:1) aufgenommen und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 21 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 215$ $[M+H]^+$.

Beispiel 198A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-3-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl)-amino]piperidin-1-carboxylat



- 257 -

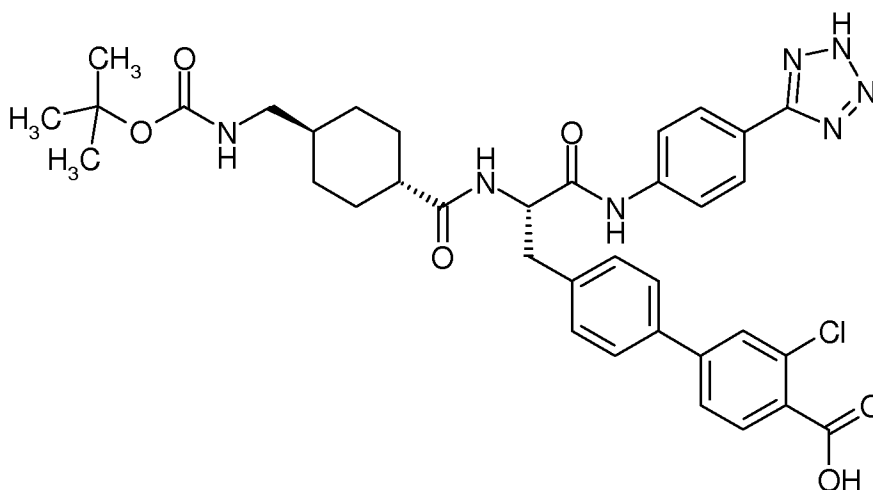
4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-
 {[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-chlorbiphenyl-4-carbonsäure (90%ig, 200 mg, 0.26
 mmol) wurde in 4.1 ml DMF vorgelegt und *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat (103 mg,
 0.51 mmol) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (0.18 ml, 1.03 mmol) zugefügt. Anschließend wurde
 5 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluoro-phosphat
 (146 mg, 0.38 mmol) zugefügt und die Mischung 1 h bei RT nachgerührt sowie über Nacht stehen
 gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert und
 der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 20 ml Wasser sowie 10 ml
 Methyl-*tert*-butylether gewaschen sowie im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt
 10 wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure
 (Gradient)). Man erhielt 120 mg (53% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 885$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 16.72 (br. s., 1H), 10.46 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (d,
 1H), 7.99 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, 3H), 7.50-7.37 (m, 3H), 6.82-6.72 (m, 1H),
 15 4.76-4.66 (m, 1H), 4.00-3.79 (m, 3H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 2H),
 2.17-2.05 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.76-1.49 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.09 (m,
 4H), 0.91-0.74 (m, 2H).

Beispiel 199A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-
 20 {[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-chlorbiphenyl-4-carbonsäure



In einer Mischung aus 15.0 ml DMF und 2.0 ml Wasser unter Argon wurden 2-Chlor-4-(dihydroxyboryl)benzoesäure (448 mg, 2.23 mmol), 4-Brom-*N*- α -[*(trans*-4-[[*(tert*-

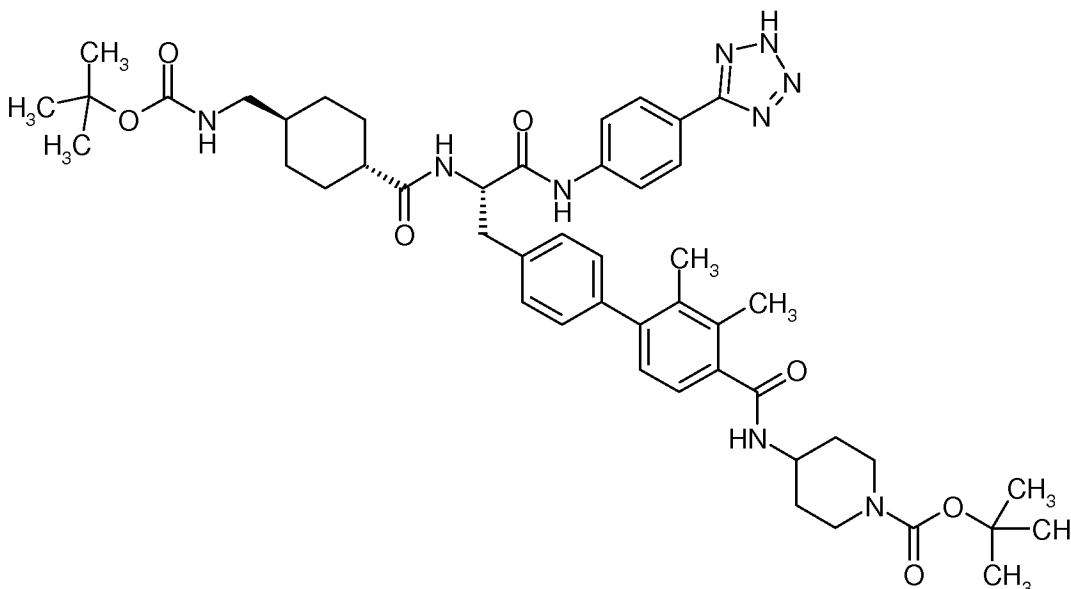
- 258 -

butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-N-[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-L-phenylalaninamid (1.00 g, 1.60 mmol) aus Beispiel 4A sowie 507 mg (4.79 mmol) Natriumcarbonat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloropalladium(II) (98 mg, 0.16 mmol) zugefügt und die Mischung für 5.5 h bei 130°C in der
 5 Mikrowelle gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Der so erhaltene Feststoff wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 365 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 703$ $[M+H]^+$.

Beispiel 200A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2,3-dimethylbiphenyl-4-yl)carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



15

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2,3-dimethylbiphenyl-4-carbonsäure (160 mg, 0.23 mmol) wurde in 3.2 ml DMF vorgelegt und *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat (92 mg, 0.46 mmol) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (0.16 ml, 0.92 mmol) zugefügt. Anschließend wurde 1-
 20 [Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluoro-phosphat (131 mg, 0.35 mmol) zugefügt und die Mischung 1 h bei RT nachgerührt sowie über Nacht stehen

- 259 -

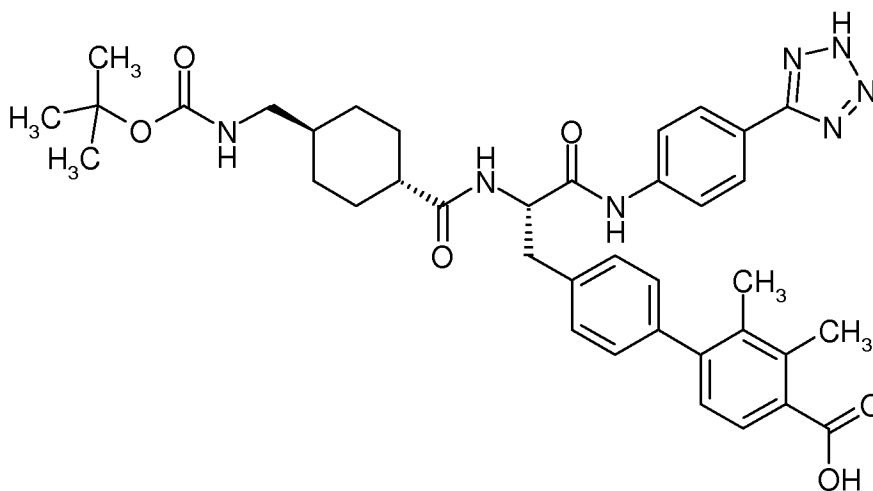
gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 2.0 ml Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 115 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 879$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 16.72 (br. s., 1H), 10.40 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.36-1.05 (m, 5H), 0.90-0.75 (m, 2H).

10 **Beispiel 201A**

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2,3-dimethylbiphenyl-4-carbonsäure



- In einer Mischung aus 20.0 ml DMF und 2.0 ml Wasser unter Argon wurden 2,3-Dimethyl-4-
 15 (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäure (617 mg, 2.23 mmol), 4-Brom-*N*-*alpha*-
 [[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-*N*-[4-(2*H*-tetrazol-5-
 yl)phenyl]-*L*-phenylalaninamid (1.00 g, 1.60 mmol) aus Beispiel 4A sowie 507 mg (4.79 mmol)
 Natriumcarbonat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloro-
 palladium(II) (98 mg, 0.16 mmol) zugefügt und die Mischung für 1 h bei 140°C in der Mikrowelle
 20 gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 20 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure
 angesäuert und zweimal mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten
 organischen Phasen wurden je einmal mit 20 ml Wasser sowie gesättigter wässriger
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat

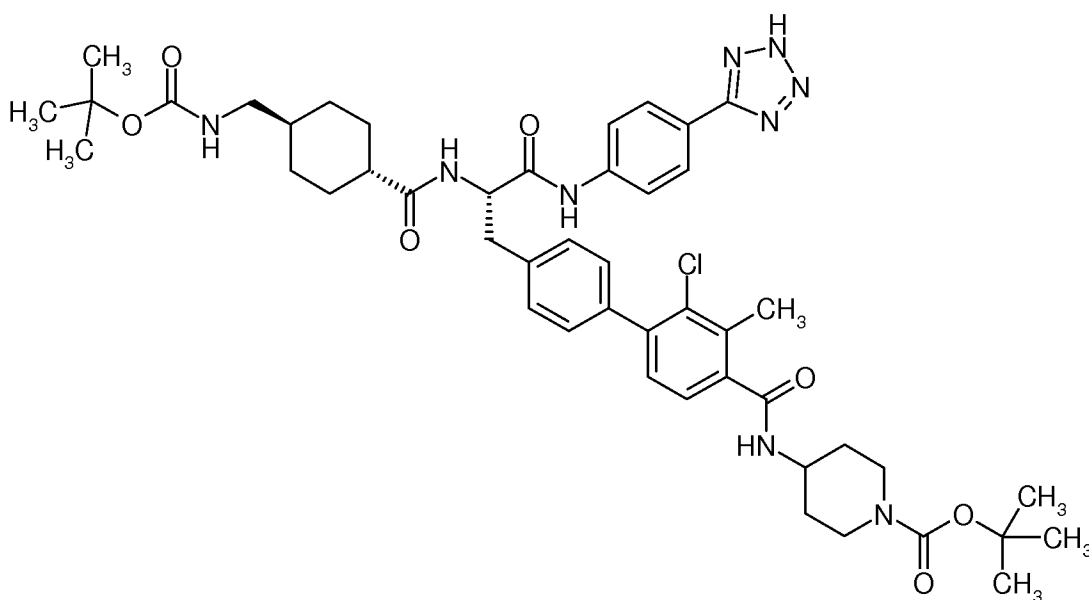
- 260 -

eingengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-*tert*-butylether/Essigsäureethylester (1:1) verrührt, der Feststoff abfiltriert, getrocknet und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden teilweise eingengt und der dabei ausgefallene Feststoff abfiltriert und im Hochvakuum
 5 getrocknet. Man erhielt 270 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 696$ $[M+H]^+$.

Beispiel 202A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-
 10 amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-3-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-
 {[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-3-methylbiphenyl-4-carbonsäure (175 mg,
 15 0.24 mmol) wurde in 3.4 ml DMF vorgelegt und *tert*-Butyl-4-aminopiperidin-1-carboxylat (98 mg,
 0.49 mmol) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (0.17 ml, 0.98 mmol) zugefügt. Anschließend wurde
 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluoro-phosphat
 (140 mg, 0.37 mmol) zugefügt und die Mischung 1 h bei RT nachgerührt sowie über Nacht stehen
 gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 2.0 ml Acetonitril verdünnt und mittels präparativer
 20 HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Die
 produkthaltigen Fraktionen wurden teilweise eingengt und der dabei entstandene Niederschlag

- 261 -

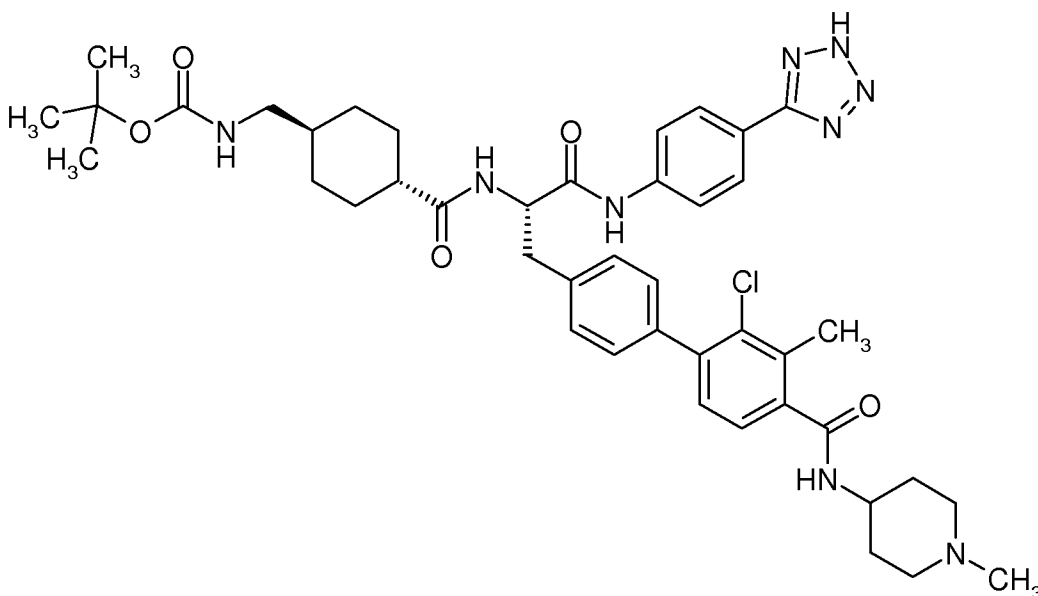
abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 120 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 899$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 16.70 (br. s., 1H), 10.42 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.01-3.82 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.28-1.06 (m, 3H), 0.91-0.72 (m, 2H).

Beispiel 203A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[(*2S*)-3-{2'-chlor-3'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl-methyl]carbamate



4'-[(*2S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonylamino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-chlor-3-methylbiphenyl-4-carbonsäure (55 mg, 0.08 mmol) wurde in 1.0 ml DMF vorgelegt und 1-Methylpiperidin-4-amin (18 mg, 0.15 mmol) sowie *N,N*-Diisopropylethylamin (0.05 ml, 0.31 mmol) zugefügt. Anschließend wurde 1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium-3-oxid hexafluorophosphat (44 mg, 0.12 mmol) zugefügt und die Mischung 6 h bei RT nachgerührt sowie zwei Tage stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 2.0 ml Acetonitril verdünnt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure (Gradient)). Man erhielt 31 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung.

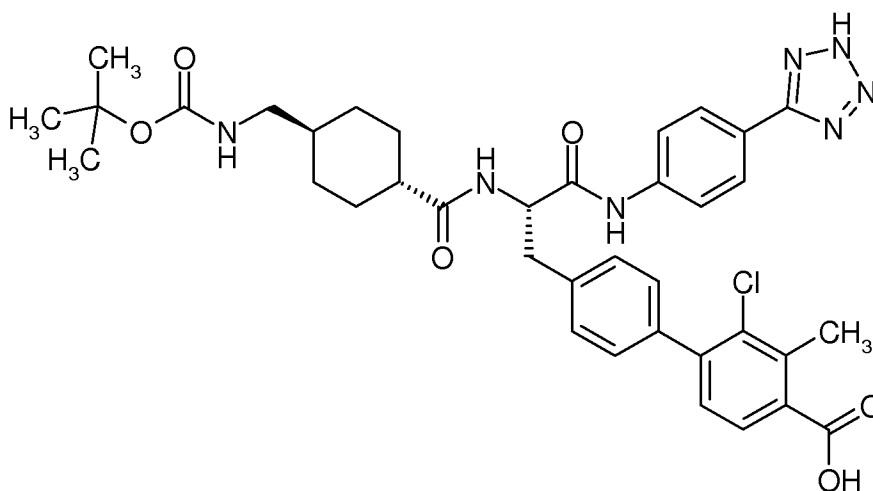
- 262 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 813$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 10.23 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 5H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.30-1.19 (m, 3H), 1.19-1.08 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 2H).

Beispiel 204A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-chlor-3-methylbiphenyl-4-carbonsäure



10

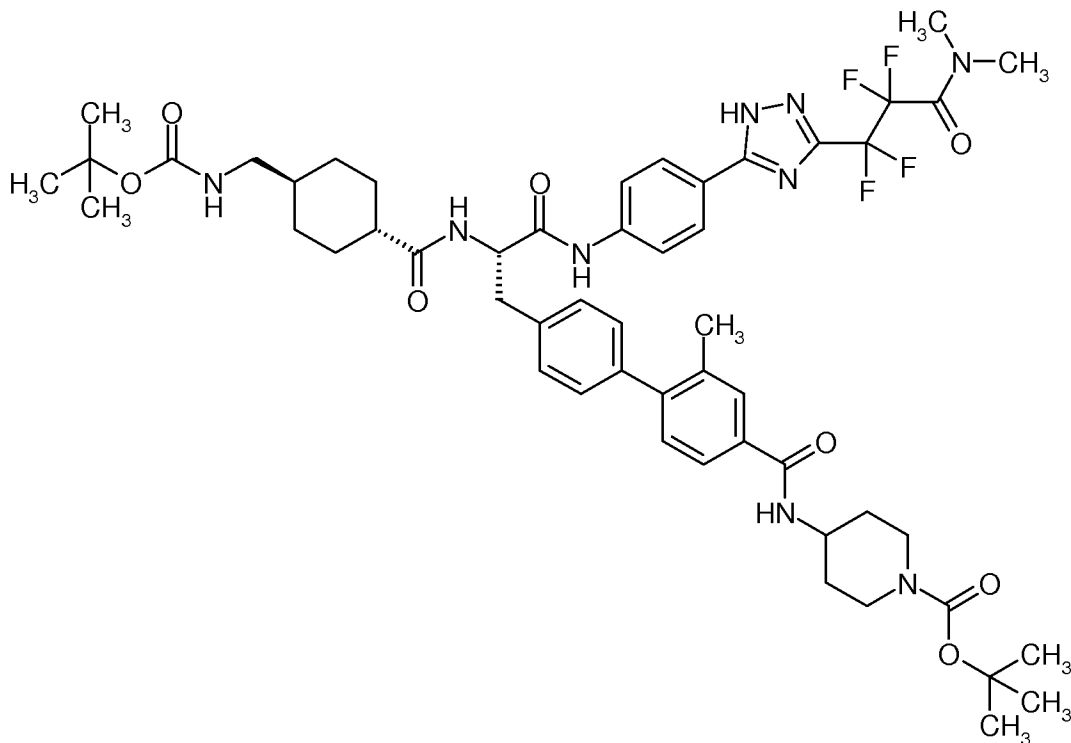
In einer Mischung aus 1.0 ml DMF und 0.2 ml Wasser unter Argon 3-Chlor-4-(dihydroxyboryl)-2-methylbenzoesäure (48 mg, 0.22 mmol), 4-Brom-*N*- α -[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-*N*-[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-*L*-phenylalaninamid (100 mg, 0.16 mmol) aus Beispiel 4A sowie 51 mg (0.48 mmol) Natriumcarbonat vorgelegt. Anschließend wurden 1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloro-palladium(II) (12 mg, 0.02 mmol) zugefügt und die Mischung für 1 h bei 140°C in der Mikrowelle gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser verdünnt, mit 1M Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril verrührt, der Feststoff abfiltriert, mit Acetonitril nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 60 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

20

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 714$ $[M-H]^-$.

Beispiel 205A

tert-Butyl-4-[[[4'-{(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-[(4-{3-[3-(dimethylamino)-1,1,2,2-tetrafluor-3-oxopropyl]-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl}phenyl)amino]-3-oxopropyl)-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-carboxylat

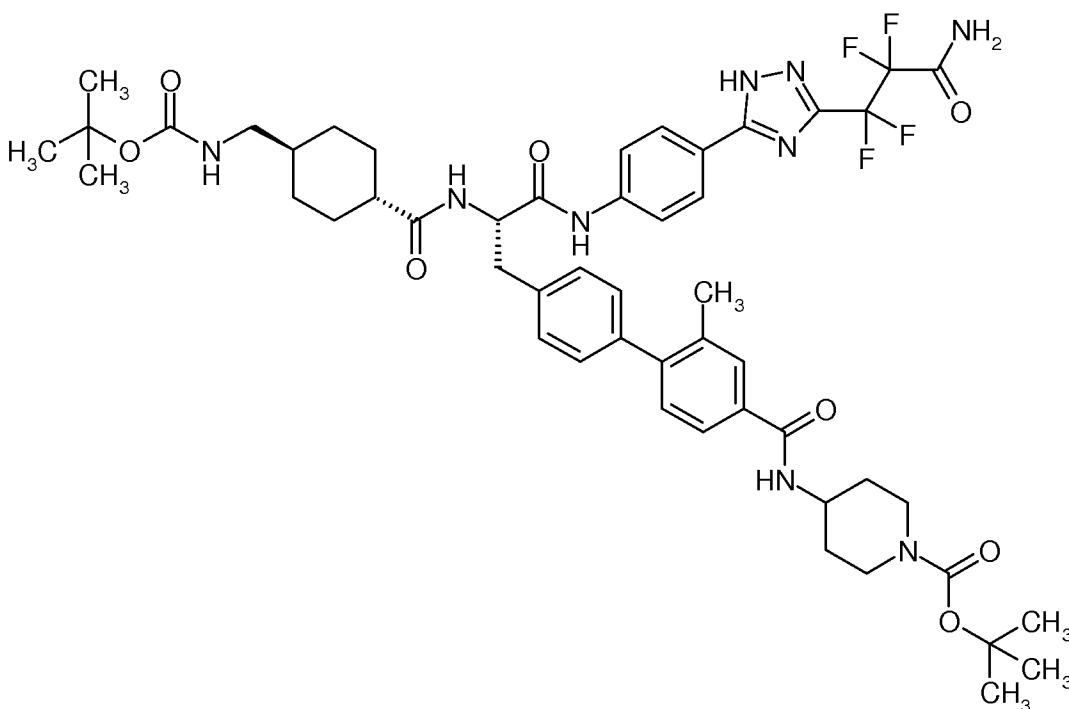


(2*S*)-2-[[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure (100 mg, 0.14 mmol) und 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-*N,N*-dimethylpropanamid (55 mg, 0.17 mmol) wurden in 0.5 ml Pyridin gelöst und mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatri-phosphinan-2,4,6-trioxid (50% in Essigsäureethylester, 0.33 ml, 0.56 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit verdünnter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 83 mg (58% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1034.6$ $[M+H]^+$.

Beispiel 206A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-3-({4-[3-(3-amino-1,1,2,2-tetrafluor-3-oxopropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-2-{{(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat



5

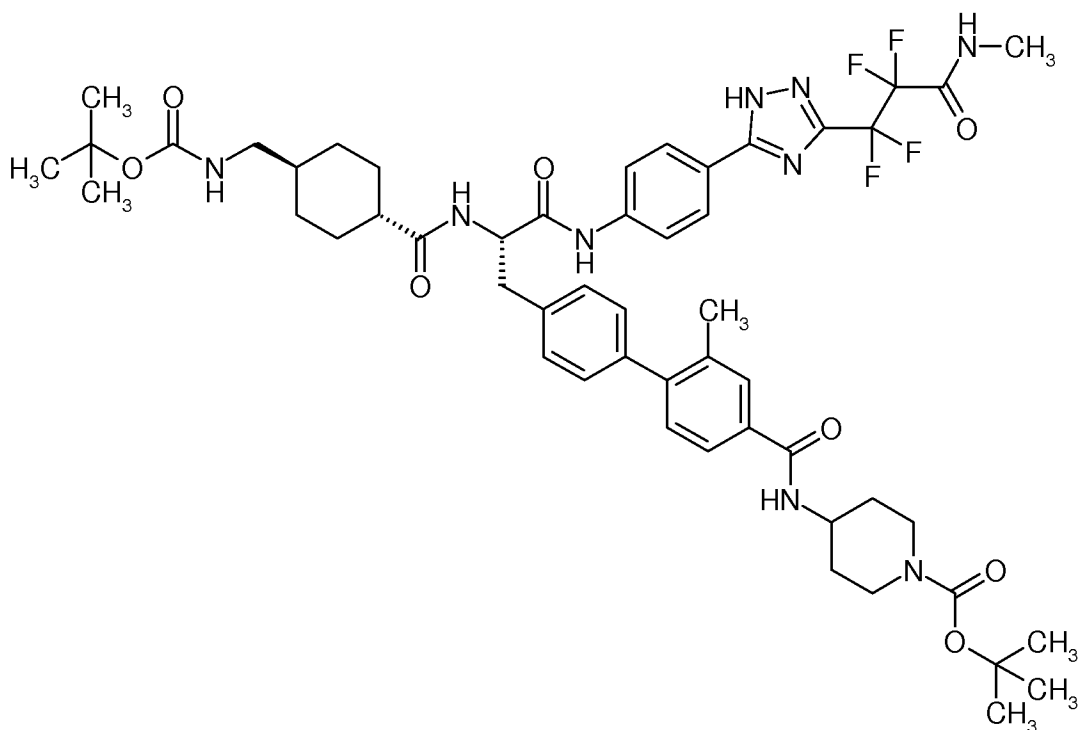
(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure (100 mg, 0.14 mmol) und 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanamid (50 mg, 0.17 mmol) wurden in 0.5 ml Pyridin gelöst und mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatri-phosphinan-2,4,6-trioxid (50% in Essigsäureethylester, 0.33 ml, 0.56 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit verdünnter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 24 mg (15% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1006.2$ $[M+H]^+$.

Beispiel 207A

tert-Butyl-4-[[4'-[(2*S*)-2-{{(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-oxo-3-[(4-{3-[1,1,2,2-tetrafluor-3-(methylamino)-3-oxopropyl]-1*H*-1,2,4-triazol-5-

yl}phenyl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-carboxylat



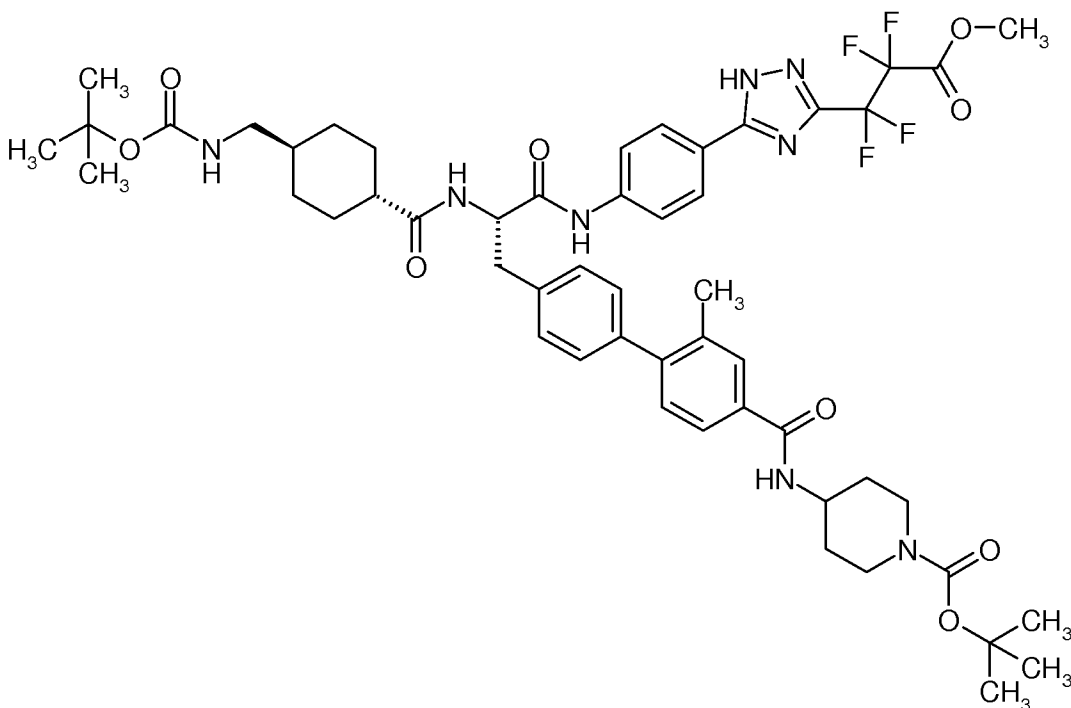
(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoic acid (100 mg, 0.14 mmol) und 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-*N*-methylpropanamide (53 mg, 0.17 mmol) wurden in 0.5 ml Pyridin gelöst und mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid (50% in Essigsäureethylester, 0.33 ml, 0.56 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit verdünnter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 42 mg (27% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1020.6$ $[M+H]^+$.

Beispiel 208A

tert-Butyl-4-[[[4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino}-3-oxo-3-(4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-methoxy-3-oxopropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat

- 266 -

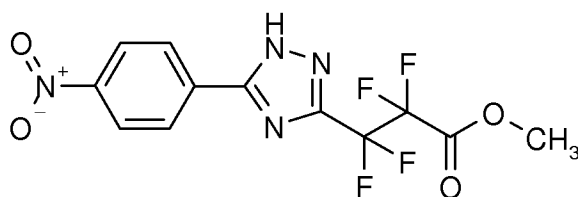


(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure (100 mg, 0.14 mmol) und Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat (53 mg, 0.17 mmol) wurden in 1 ml Pyridin gelöst und mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid (50% in Dimethylformamid, 0.33 ml, 0.56 mmol) versetzt und 15 min bei 85°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 20 mg (13% d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1021.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 209A

Methyl-2,2,3,3-tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat



2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure (30.3 g, 90.8 mmol) wurde in Methanol (500 ml) gelöst und mit konzentrierter Schwefelsäure (3 ml) versetzt. Es wurde

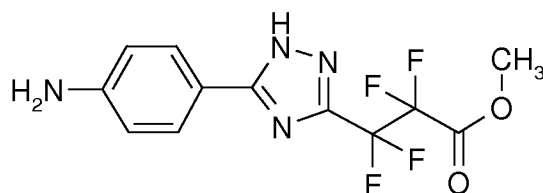
- 267 -

22 h bei 65°C gerührt. Dann wurde konzentrierte Schwefelsäure (5 ml) zugegeben und nochmals 22 h bei 65°C gerührt. Es wurde bei RT Natriumhydrogencarbonat bis pH = 7 zugegeben, filtriert und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Petrolether und Diethylether verrührt und dann filtriert. Man erhielt 31.6 g (77% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 349.1$ $[M+H]^+$.

Beispiel 210A

Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat

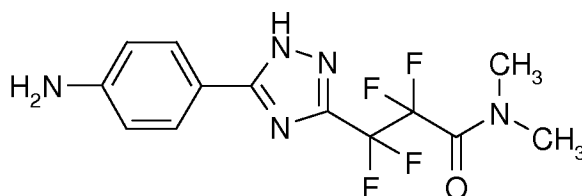


- 10 Methyl-2,2,3,3-tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat (24.0 g, 68.9 mmol) wurde in THF (370 ml) vorgelegt und unter Argonatmosphäre mit Palladium/Kohle (10%ig, 50% wasserfeucht) versetzt. Es wurde bei RT für 18 h mit Wasserstoff (1 bar) hydriert. Es wurde über Kieselgur filtriert und mit Dichlormethan/Methanol 9:1 gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhielt 21.7 g (99% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 319.1$ $[M+H]^+$.

15 **Beispiel 211A**

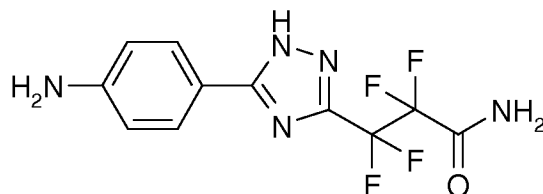
3-[5-(4-Aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-N,N-dimethylpropanamid



- 20 Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat (1.0 g, 3.1 mmol) wurde in THF (10 ml) vorgelegt und unter Argonatmosphäre mit Dimethylamin (2.4 ml, 4.7 mmol) versetzt. Es wurde bei RT für 18 h gerührt. Es wurde nochmals Dimethylamin (2.4 ml, 4.7 mmol) zugegeben und bei RT für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand gelöst, über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 728 mg (68% d. Th.) der

- 268 -

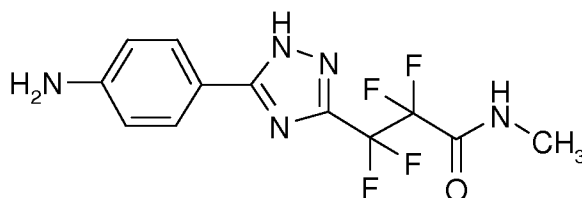
Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.68$ min; MS (ESIpos): $m/z = 332.1$ $[M+H]^+$.**Beispiel 212A**3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanamid

5

Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat (1.0 g, 3.1 mmol) wurde in THF (10 ml) vorgelegt und unter Argonatmosphäre mit Ammoniak (1M in Ethanol, 2.4 ml, 4.7 mmol) versetzt. Es wurde bei RT für 18 h gerührt. Es wurde nochmals Ammoniak (1M in Ethanol, 2.4 ml, 4.7 mmol) zugegeben und bei RT für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mehrfach mit Acetonitril coevaporiert. Dann wurde der Rückstand mit wenig Wasser/Acetonitril versetzt. Der Feststoff wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 549 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

10

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 304.1$ $[M+H]^+$.**Beispiel 213A**15 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-*N*-methylpropanamid

20

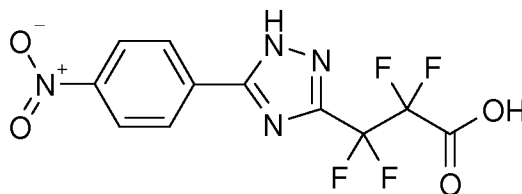
Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat (1.0 g, 3.1 mmol) wurde in THF (10 ml) vorgelegt und unter Argonatmosphäre mit Methylamin (2M in Tetrahydrofuran, 2.4 ml, 4.7 mmol) versetzt. Es wurde bei RT für 18 h gerührt. Es wurde nochmals Methylamin (2M in Tetrahydrofuran, 2.4 ml, 4.7 mmol) zugegeben und bei RT für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit wenig Wasser/Acetonitril versetzt. Der Feststoff wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 412 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung.

- 269 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 318.1$ $[M+H]^+$.

Beispiel 214A

2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure

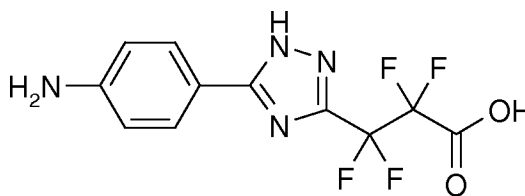


- 5 4-Nitrobenzolcarboximidohydrazid (1.22 g, 6.8 mmol) wurde in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 3,3,4,4-Tetrafluordihydrofuran-2,5-dion (3.5 g, 20.3 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 min bei RT gerührt, mit 50 ml Acetonitril versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.72$ min; MS (ESI_{neg}): $m/z = 333.1$ $[M-H]^-$.

10 **Beispiel 215A**

3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



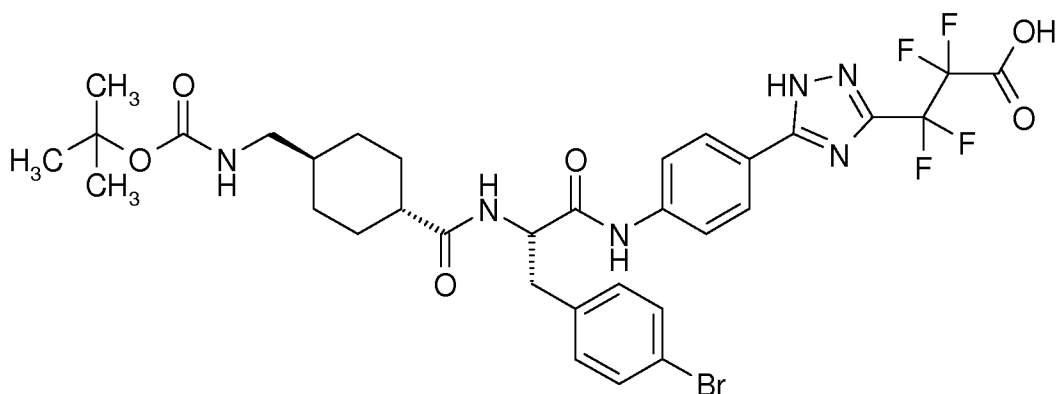
- 2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure (2.3 g, 69 mmol) wurde in 115 ml Methanol gelöst, mit Ammoniumformiat (1.74 g, 27.5 mmol) und Palladium/Kohle (10%ig, 732 mg, 0.7 mmol) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, eingeeengt und als Rohprodukt weiter umgesetzt.
- 15

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.45$ min; MS (ESIpos): $m/z = 305.0$ $[M+H]^+$.

Beispiel 216A

- 3-{5-[4-({4-Brom-*N*-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanyl)amino)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure
- 20

- 270 -

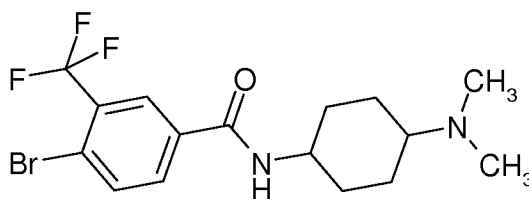


Eine Lösung von 4-Brom-N-[(*trans*-4-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)-carbonyl]-L-phenylalanin (1 g, 2.1 mmol) und 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (1.38 g, 23 mmol, 50% Reinheit) in Essigsäureethylester (125 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (1.1 ml, 6.2 mmol) versetzt. Anschließend wurde mit 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Essigsäureethylester, 3.66 ml, 6.2 mmol) versetzt und 3 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 1.74 g (quant.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.71$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 767$ [M-H]⁻.

Beispiel 217A

4-Brom-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-3-(trifluormethyl)benzamid



Eine Lösung von 1.0 g (3.7 mmol) 4-Brom-3-(trifluormethyl)benzoesäure und 700 mg (3.7 mmol) N,N-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 2.6 ml (14.8 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.8 g (7.4 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und chromatographisch via HPLC (2x Labomatic Pumpe HD-3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus; Xbridge C18 5 μ m 150 mm x 50 mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ammonik-

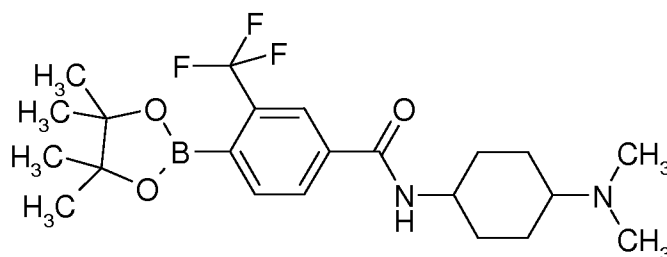
- 271 -

Lösung (32%ig), Eluent B: Methanol; Gradient: 0 - 12 min 50-90% B; Fluss: 150 ml/min) gereinigt. Man erhielt 660 mg (45% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.90$ min; MS (ESIpos): $m/z = 395.3$ $[M+H]^+$.

Beispiel 218A

- 5 N-[4-(Dimethylamino)cyclohexyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trifluormethyl)benzamid



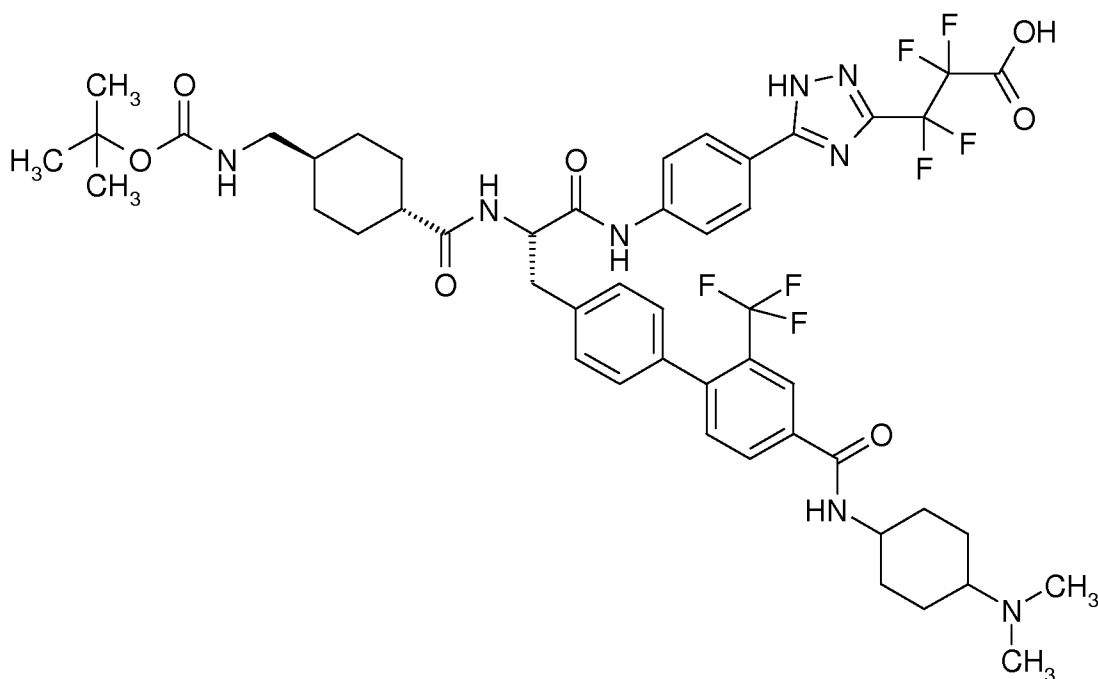
- 4-Brom-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-3-(trifluormethyl)benzamid (120 mg, 0.3 mmol) und Bis(pinakolato)diboran (116 mg, 0.46 mmol) wurden in 1.5 ml DMSO gelöst und mit 1,1'-
10 Bis(diphenylphosphino)ferrocendichloropalladium(II) (12.5 mg, 0.015 mmol) und Kaliumacetat (90 mg, 0.9 mmol) versetzt, 2 h bei 110°C gerührt und anschließend als Rohprodukt weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 662.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 219A

- 15 3-{5-[4-({(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-[4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure

- 272 -

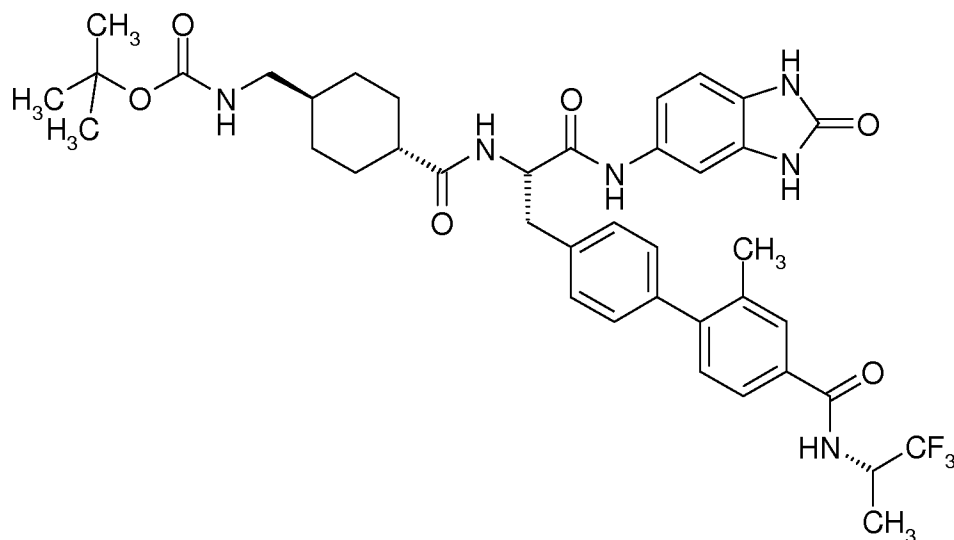


- 3-{5-[4-({4-Brom-N-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanyl)amino)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropan-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamid (128 mg, 0.3 mmol) wurden in 1.5 ml DMSO gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (22 mg, 0.019 mmol), Natriumcarbonat (62 mg, 0.58 mmol) und Wasser (0.3 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 110°C in der Mikrowelle (Biotage Initiator) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch via HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 32 mg (17% d. Th.) der Titelverbindung.
- 10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 1003.9$ $[M+H]^+$.

Beispiel 220A

tert-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-3-(2'-methyl-4'-{[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]carbonyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propan-2-yl}carbonyl)cyclohexyl]methyl}carbamate

- 273 -

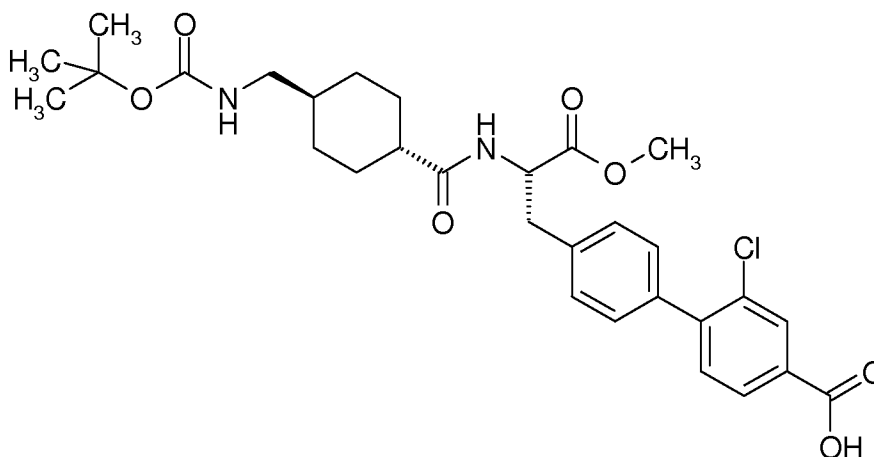


- 200 mg (0.30 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 89 mg (0.6 mmol) *S*-2,2,2-Trifluor-1-(methyl)ethylamin-Hydrochlorid wurden in 3 ml DMF gelöst, mit 227 mg (0.6 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methyl-methanaminium-hexafluorophosphat sowie 0.2 ml (1.2 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, im Hochvakuum getrocknet und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

- 10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 765.4$ $[M+H]^+$.

Beispiel 221A

4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-methoxy-3-oxopropyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure



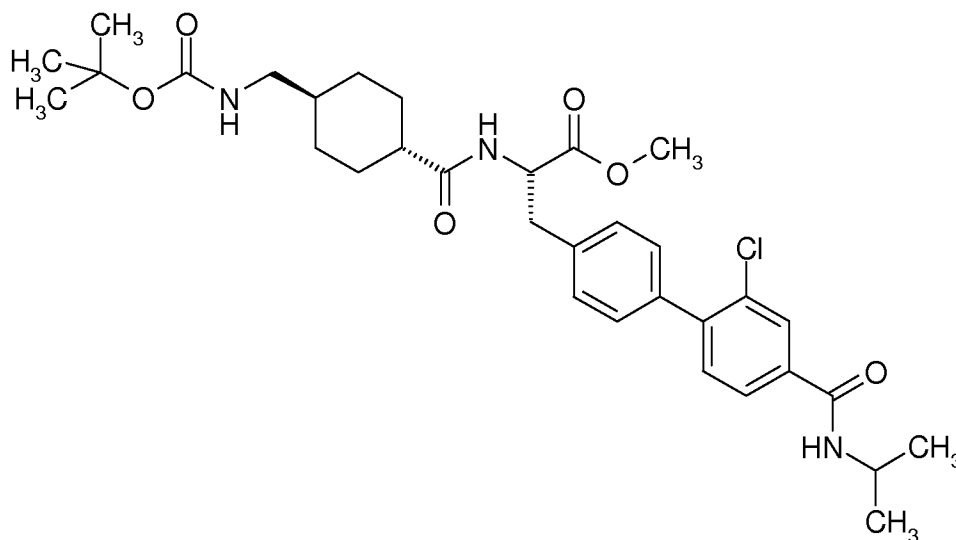
- 274 -

Methyl-4-brom-N-[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-L-phenylalaninat (2.5 g, 5.0 mmol) und 2-Chlor-4-carboxyphenylboronsäure (1.51 g, 7.5 mmol) wurden in 30 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (578 mg, 0.5 mmol), Natriumcarbonat (1.6 g, 15.1 mmol) und Wasser (7.6 ml, 0.42 mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei 110°C in der Mikrowelle (Biotage Initiator) gerührt, filtriert, eingengt und chromatographisch via HPLC (Methode System: 2x Labomatic Pumpe HD-3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus; Säule: Xbrigde C18 5µm 150 mm x 50 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure (99%ig), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 2.9-10 min 45-55% B; Fluss: 150 ml/min) gereinigt. Man erhielt 2.0 g (69% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.23$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 571.4$ [M-H]⁻.

Beispiel 222A

Methyl-(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-[2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]propanoat



15

Eine Lösung von 750 mg (1.3 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl)-cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-methoxy-3-oxopropyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 234 mg (3.9 mmol) Isopropylamin in 12 ml Dimethylformamid wurde mit 0.9 ml (5.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 1.5 g (3.9 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und via Lyophilisation getrocknet. Man erhielt 643 mg (80% d. Th.) der Titelverbindung.

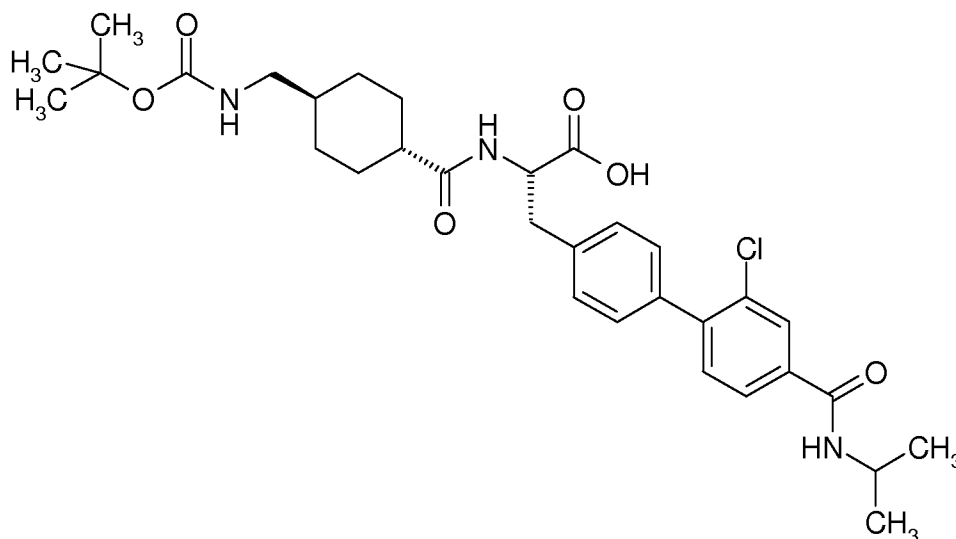
20

- 275 -

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.34$ min; MS (ESIpos): $m/z = 614.4$ $[M+H]^+$.

Beispiel 223A

(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]propansäure



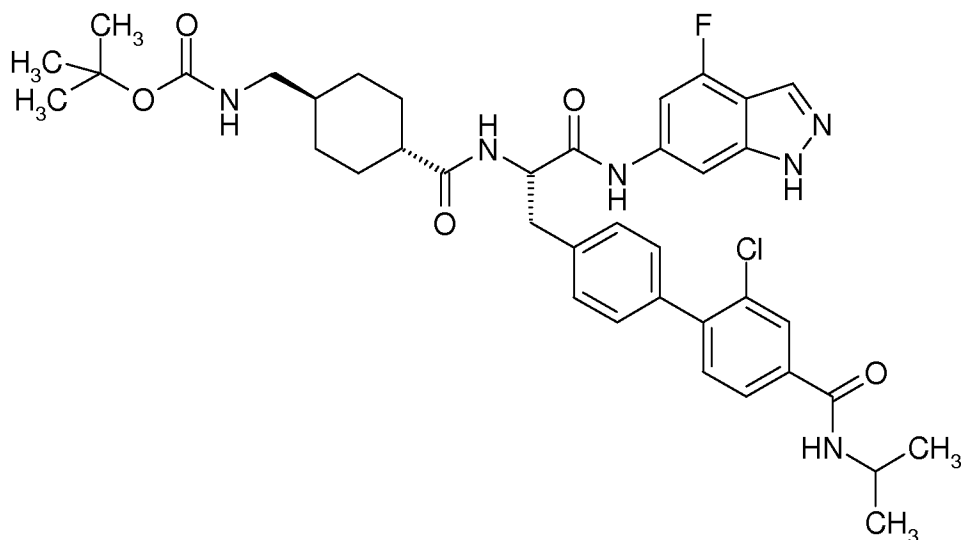
5

Methyl-(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]propanoat (643 mg, 1.05 mmol) wurde in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 1N Natronlauge (2.62 ml, 2.62 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend das Tetrahydrofuran
 10 abdestilliert. Die wässrige Phase wurde mit Methyl-*tert*.-butylether gewaschen, auf pH 4 eingestellt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 523 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 600.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 224A

tert-Butyl-1-[[*trans*-4-((2*S*)-3-[2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-[(4-fluor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl]carbamate

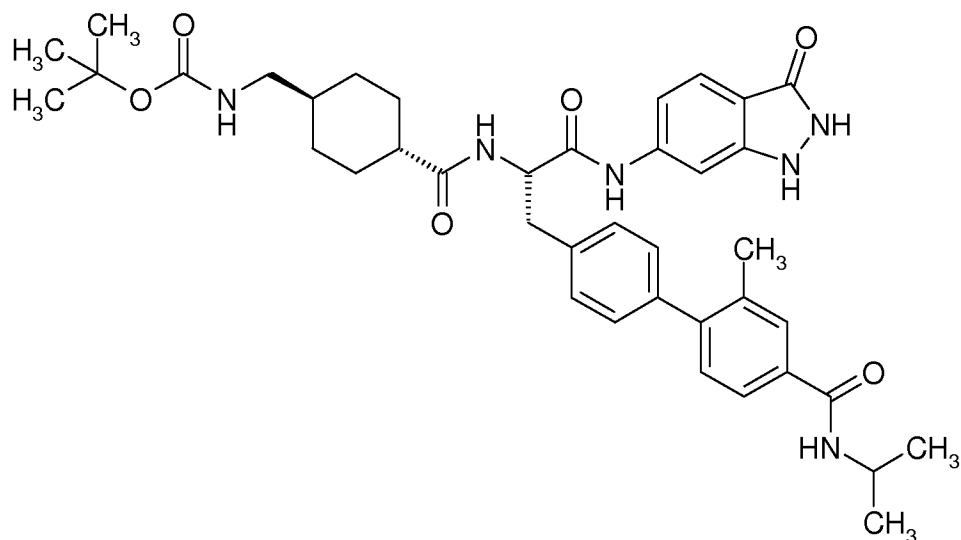


- 5 Eine Lösung von (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl]-amino}-3-[2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.17 mmol) und 4-Fluor-1*H*-indazol-6-amin (28 mg, 0.18 mmol) in Essigsäureethylester (2 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylethylamin (0.07 ml, 0.5 mmol) versetzt. Anschließend wurde 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Essigsäureethylester, 0.3 ml, 0.5
- 10 mmol) zugegeben, 1 h refluxiert und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und via Lyophilisation getrocknet. Man erhielt 20 mg (17% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.33$ min; MS (ESIpos): $m/z = 733.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 225A

tert-Butyl-1-[(*trans*-4-((2*S*)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate



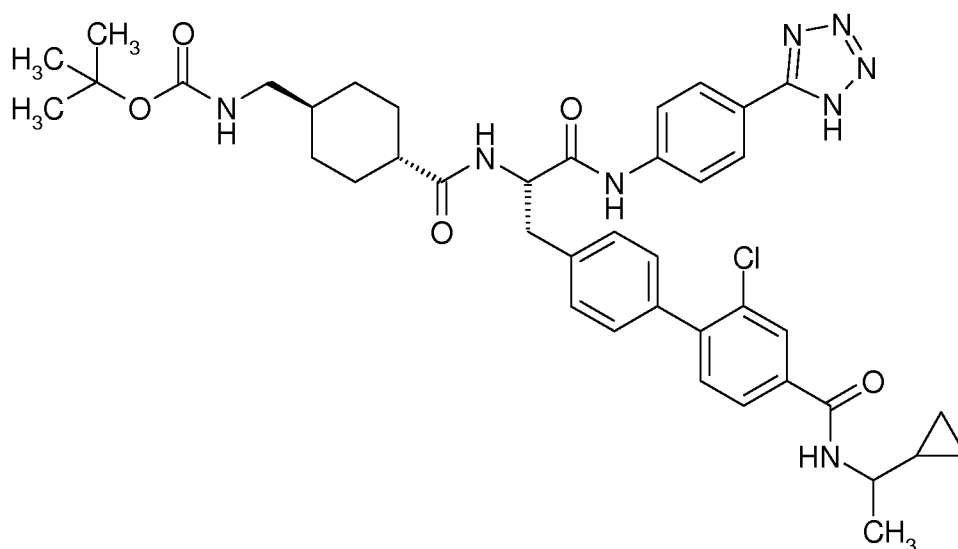
- 5 Eine Lösung von (2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (150 mg, 0.26 mmol) und 6-Amino-1,2-dihydro-3*H*-indazol-3-on (53 mg, 0.28 mmol) in Essigsäureethylester (3 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylethylamin (0.11 ml, 0.77 mmol) versetzt. Anschließend wurde 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in Essigsäureethylester, 0.46 ml, 0.77 mmol) zugegeben und 3 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und via Lyophilisation getrocknet. Man erhielt 102 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 711.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 226A

- 15 *tert*-Butyl-1-[(*trans*-4-((2*S*)-3-{2'-chlor-4'-[(1-cyclopropylethyl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-[[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate

- 278 -

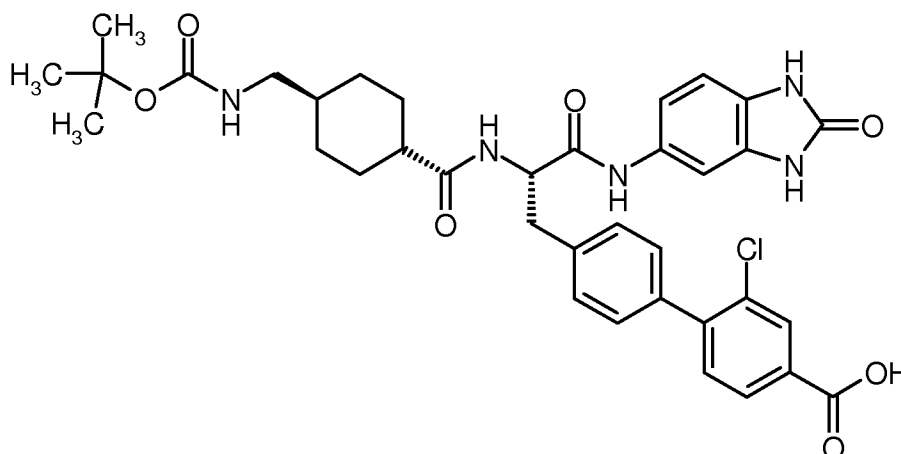


Eine Lösung von 150 mg (0.21 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 37 mg (0.43 mmol) 1-Cyclopropylethanamin in 2 ml Dimethylformamid wurde mit 0.15 ml (0.85 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 244 mg (0.64 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und via Lyophilisation getrocknet. Man erhielt 140 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.32$ min; MS (ESIpos): $m/z = 769.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 227A

4'-{(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure



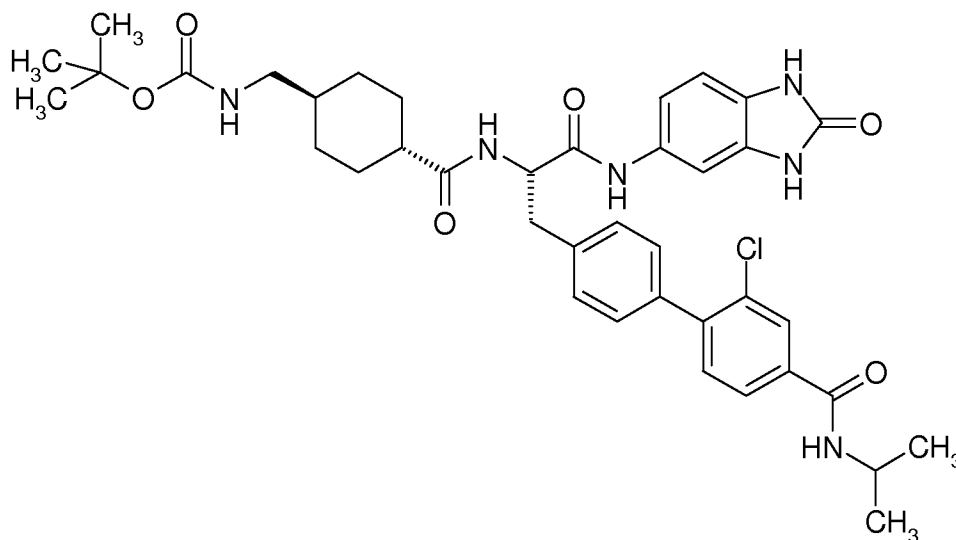
- 279 -

4-Brom-N- α -[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)-L-phenylalaninamid (1.0 g, 1.63 mmol) und 2-Chlor-4-carboxyphenylboronsäure (504 mg, 2.44 mmol) wurden in 13 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (188 mg, 0.16 mmol), Natriumcarbonat (517 mg, 4.9 mmol) und Wasser (2.4 ml, 136 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 90 min bei 110°C in der Mikrowelle (Biotage Initiator) gerührt, filtriert, eingengt und chromatographisch via HPLC (Methode System: 2x Labomatic Pumpe HD-3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus; Säule: Xbrigde C18 5 μ m 150 mm x 50 mm; Eluent A: Wasser + 0.2% Ammonium-Lösung (32%ig), Eluent B: Acetonitril. Gradient: 2.5 – 7.8 min 21-27% B; Fluss: 150 ml/min) gereinigt. Man erhielt 524 mg (47% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 690.5 $[M+H]^+$.

Beispiel 228A

tert-Butyl-4-[(2*S*)-3-[(2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl]methyl]carbamate



15

Eine Lösung von 150 mg (0.22 mmol) 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)-amino]propyl]-2-chlorbiphenyl-4-carbonsäure und 39 mg (0.65 mmol) Isopropylamin in 2 ml Dimethylformamid wurde mit 0.15 ml (0.85 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 248 mg (0.65 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und via Lyophilisation getrocknet. Man erhielt 154 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung.

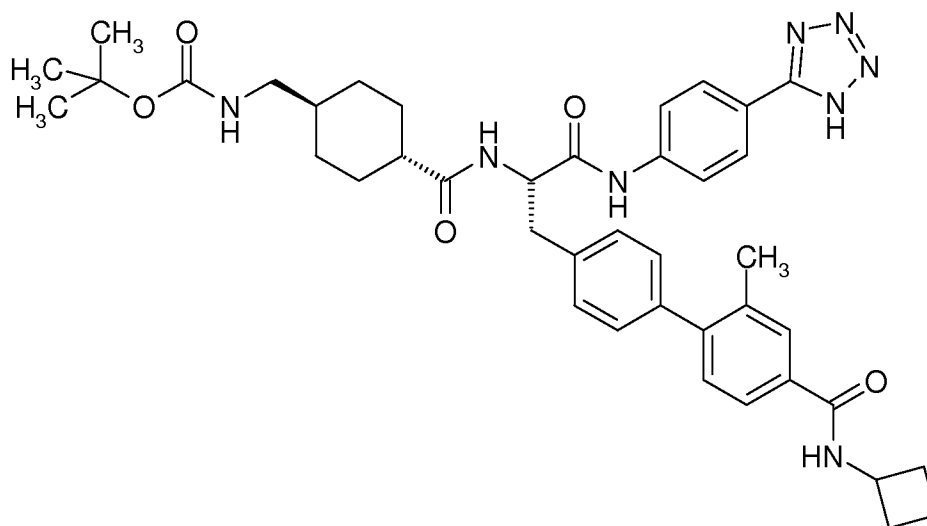
20

- 280 -

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 731.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 229A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate



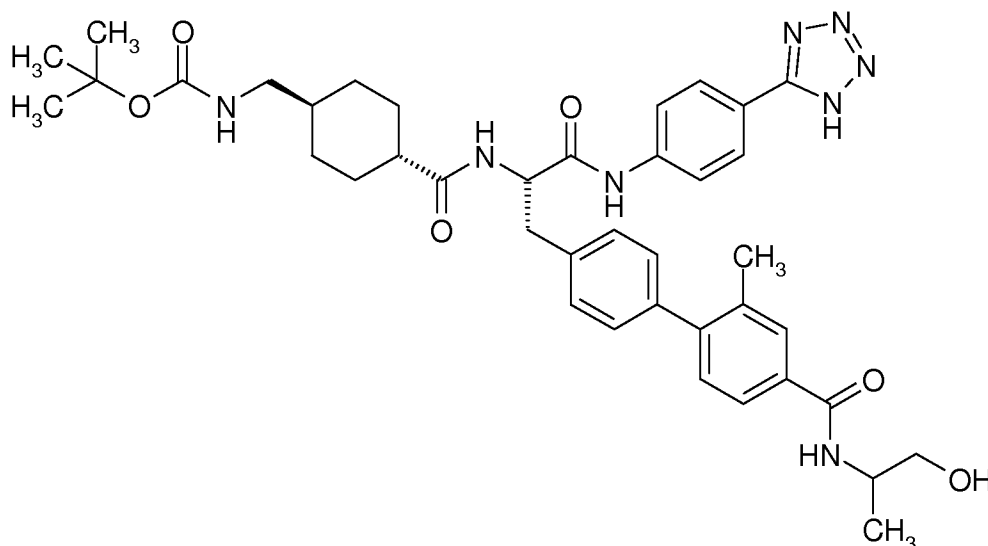
5

Eine Lösung von 250 mg (0.37 mmol) 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 52.2 mg (0.73 mmol) Cyclobutanamin in 3.5 ml Dimethylformamid wurde mit 0.25 ml (1.5 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 418 mg (1.1 mmol) N-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-
 10 b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Milliporefilter filtriert und chromatographisch via HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhielt 32 mg (12% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.25$ min; MS (ESIpos): $m/z = 735.7$ $[M+H]^+$.

Beispiel 230A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-{4'-[(1-hydroxypropan-2-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate



5

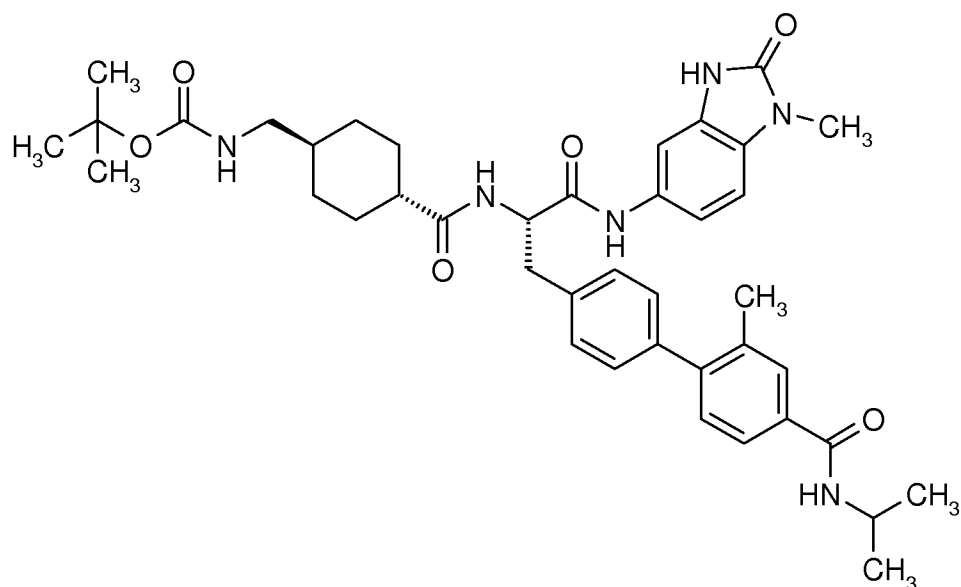
Eine Lösung von 200 mg (0.18 mmol, 60% Reinheit) 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure und 26 mg (0.35 mmol) 2-Aminopropan-1-ol in 2 ml Dimethylformamid wurde mit 0.09 ml (0.52 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 134 mg (0.35 mmol) *N*-[(Dimethylamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yloxy)methyliden]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Milliporefilter filtriert und chromatographisch via HPLC (Methode 11) gereinigt. Man erhielt 30 mg (23% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 739.8$ $[M+H]^+$.

Beispiel 231A

tert-Butyl-{[*trans*-4-((*2S*)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-[(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]-methyl}carbamate

- 282 -

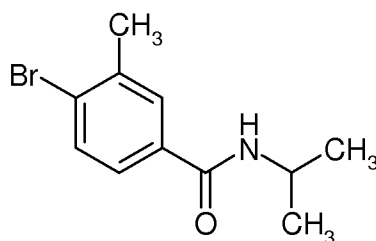


Eine Suspension von (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.172 mmol) in Essigsäureethylester (2.5 ml) wurde mit 5-Amino-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (31 mg, 0.19 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0.09 ml, 0.52 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 57.3 mg (45% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 723$ [M-H]⁻.

Beispiel 232A

15 4-Brom-N-isopropyl-3-methylbenzamid



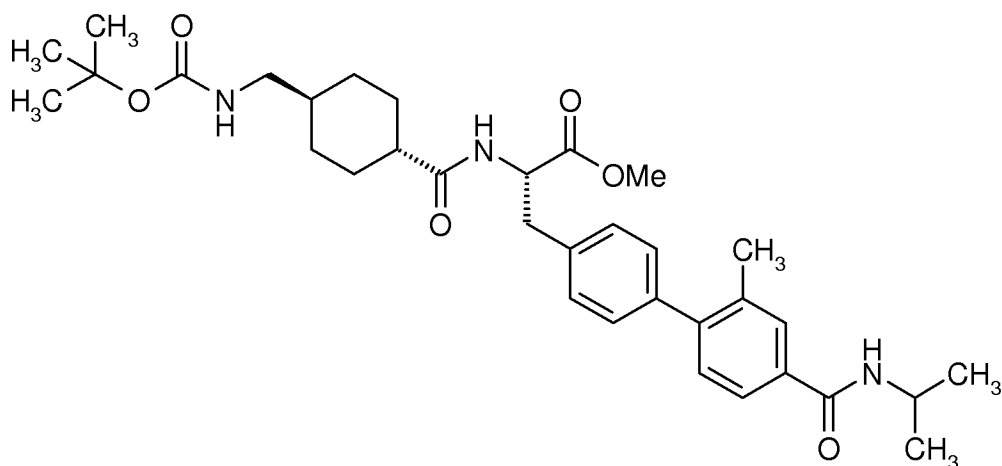
- 283 -

Eine Lösung aus 4-Brom-3-methylbenzoesäure (25.45 g, 118.3 mmol) in DMF (255 ml) wurde mit N,N-Diisopropylamin (3.6 ml, 20.5 mmol) und Isopropylamin (11.2 ml, 130.2 mmol) versetzt und auf 0°C gekühlt. Dann wurde HATU (54 g, 142 mmol) portionsweise dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 1 h gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben, dann 10 min nachgerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 31.5 g (quant.) der Titelverbindung mit ausreichender Reinheit für die weitere Umsetzung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 256$ $[M+H]^+$.

Beispiel 233A

- 10 Methyl-(2S)-2-[[[(trans-4-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoat



- 4-Brom-N-isopropyl-3-methylbenzamid (26 g, 101.5 mmol) und Bis(pinacolato)diboron (30.93 g, 121.8 mmol) wurden unter Argon in 1,4-Dioxan (520 ml) vorgelegt, dann mit Kaliumacetat (29.89 g, 304.5 mmol) und [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-dichlorpalladium-dichlormethan-Komplex (2.49 g, 3.05 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei 100°C gerührt und die Umsetzung per LC/MS kontrolliert. Anschließend wurde die Mischung gekühlt und mit Methyl-4-brom-N-[[[(trans-4-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalaninat (50.49 g, 101.5 mmol) und 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung (150 ml) versetzt, dann 2.5 h bei 80 – 85°C gerührt. Die Suspension wurde auf RT gekühlt und über Nacht stehen gelassen. Danach wurde die Mischung über Kieselgur abgesaugt und mit 1,4-Dioxan gewaschen. Das Filtrat wurde in Wasser eingerührt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in wenig

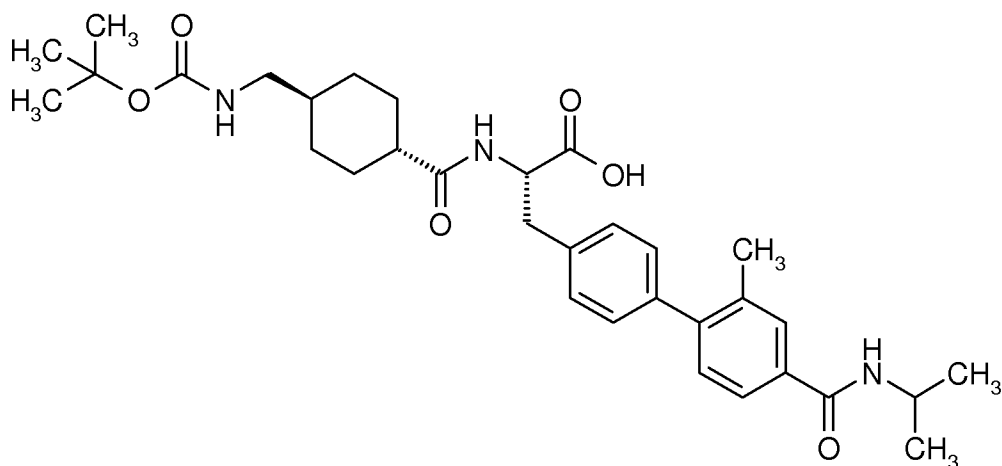
- 284 -

Dichlormethan/Methanol gelöst und mit Flash-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan (2:1), dann Dichlormethan/Methanol (9:1 bis 1:1)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril verrührt, dann abgesaugt und ausgiebig mit Acetonitril gewaschen. Daraus erhielt man 21.0 g (35% d. Th.) der Titelverbindung. Die Waschlösung wurde im Vakuum eingengt. Der so erhaltene Rückstand wurde wiederum mit Acetonitril verrührt, abgesaugt und mit wenig Acetonitril nachgewaschen. Man erhielt zusätzliche 21.1 g (35% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.48$ min; MS (ESIpos): $m/z = 594$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 234A**

(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure



Methyl-(2S)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoat (47.75 g, 80.42 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (750 ml) gelöst, mit einer Lösung von Lithiumhydroxidmonohydrat (5.06 g, 120.63 mmol) in Wasser (250 ml) versetzt und bei RT 3 h gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser (1 l) gegeben und mit 1N Salzsäure leicht sauer (pH 4-5) gestellt. Zu dieser Lösung wurde festes Ammoniumchlorid gegeben, dann wurde die Mischung mit Essigsäureethylester (dreimal mit 500 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Zum Rückstand wurde Methyl-*tert*-butylether dazugegeben und die Mischung wurde 10 min bei 40°C (Wasserbad Temperatur) am Rotationsverdampfer verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit einem Gemisch aus Diethylether/Methyl-*tert*-butylether (2:1) gewaschen, dann über Nacht am

- 285 -

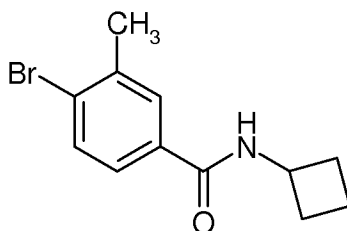
Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan/Methanol gelöst und auf Kieselgel aufgezogen, dann mit Flash-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol (10:1 bis 5:1)). Man erhielt 28.83 g (62% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.81 (m, 2 H), 1.07 - 1.15 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.24 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.64 (m, 3 H), 2.04 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 4.38 - 4.51 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 3 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 12.72 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 580 [M+H]⁺.

10 **Beispiel 235A**

4-Brom-N-cyclobutyl-3-methylbenzamid



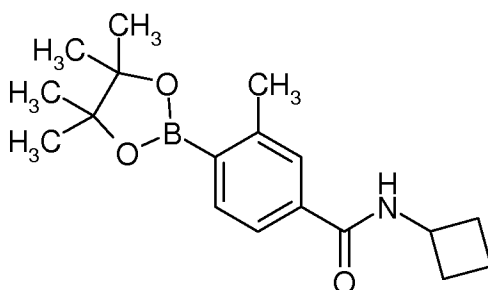
Eine Lösung aus 4-Brom-3-methylbenzoesäure (2.0 g, 9.3 mmol) und Cyclobutylamin (0.87 ml, 10.2 mmol) in DMF (60 ml) wurde mit N,N-Diisopropylamin (3.6 ml, 20.5 mmol) versetzt und eine Lösung aus HATU (4.24 g, 11.2 mmol) in DMF (30 ml) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde am Hochvakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, verrührt und abgesaugt. Der Rückstand wurde ausgiebig mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2.35 g (94% d. Th.) der Titelverbindung.

20 LC-MS (Method 2): R_t = 2.15 min; MS (ESIpos): m/z = 268 [M+H]⁺.

Beispiel 236A

N-Cyclobutyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

- 286 -

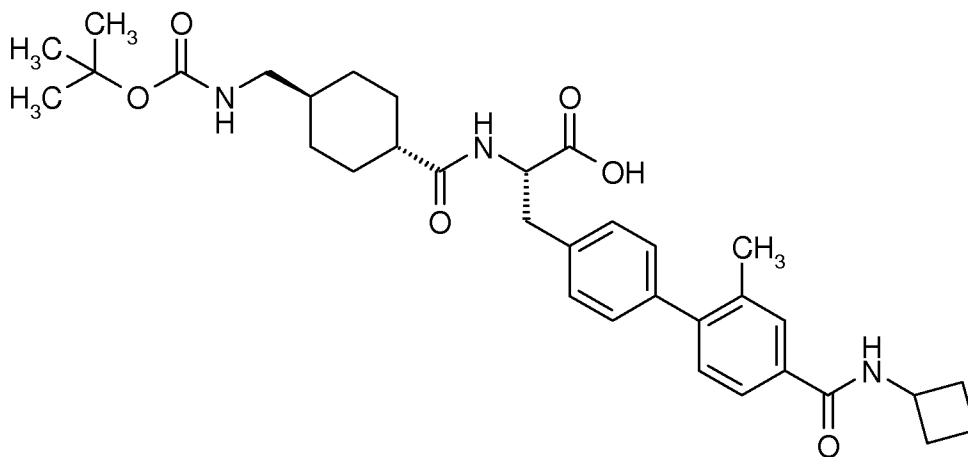


Eine Lösung aus 4-Brom-N-cyclobutyl-3-methylbenzamid (2.35 g, 8.76 mmol), Bis(pinacolato)diboran (2.45 g, 9.64 mmol) und Kaliumacetat (1.72 g, 17.53 mmol) in Toluol (52 ml) wurde mit Argon entgast und danach mit [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-dichlorpalladium-dichlormethan-Komplex (358 mg, 0.44 mmol) versetzt. Es wurde 6 h bei 110°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 2.76 g (quant.) der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 316$ $[M+H]^+$.

10 **Beispiel 237A**

(2S)-2-[[[(trans-4-[[[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-[4'-(cyclobutylcarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure



Zu einer Lösung aus 4-Brom-N-[(trans-4-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanin (3.02 g, 6.25 mmol) und N-Cyclobutyl-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (2.76 g, 8.76 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (51 ml) wurden Ethanol (21 ml), 2N wässrige Natriumcarbonat-Lösung (6.25 ml, 12.5 mmol) und [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-dichlorpalladium-dichlormethan-Komplex (255.4 mg, 0.31 mmol)

- 287 -

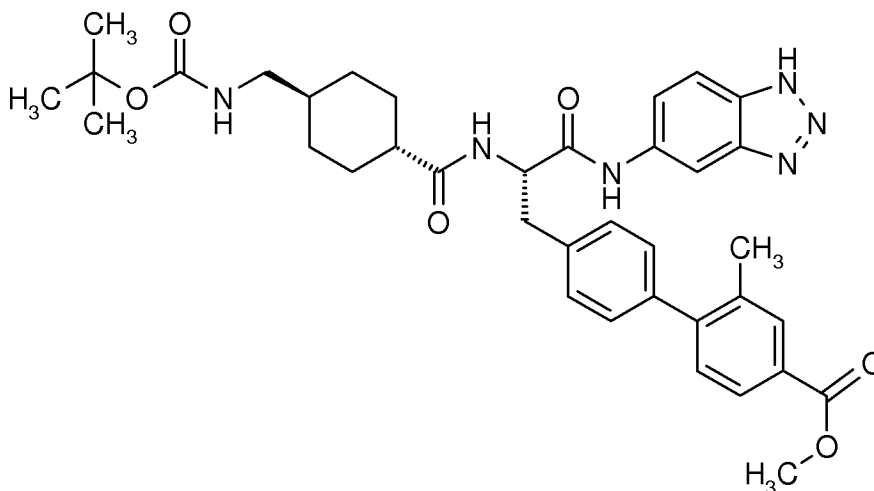
zugegeben. Es wurde 8 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 100°C) nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst. Die Essigsäureethylester Lösung wurde zweimal mit 10%iger wässriger Zitronensäure-Lösung, einmal mit Wasser, dann mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, danach filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in DMSO/Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 2.21 g (60% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.68 - 0.90 (m, 2 H), 1.23 (m, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.46 - 1.55 (m, 1 H), 1.57 - 1.75 (m, 5 H), 1.98 - 2.13 (m, 3 H), 2.15 - 2.24 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 1 H), 3.07 - 3.19 (m, 1 H), 4.33 - 4.58 (m, 2 H), 6.70 - 6.86 (m, 1 H), 7.16 - 7.36 (m, 5 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 12.68 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.04 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 590 [M-H]⁻.

15 **Beispiel 238A**

Methyl-4'-[(2*S*)-3-(1*H*-benzotriazol-5-ylamino)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat



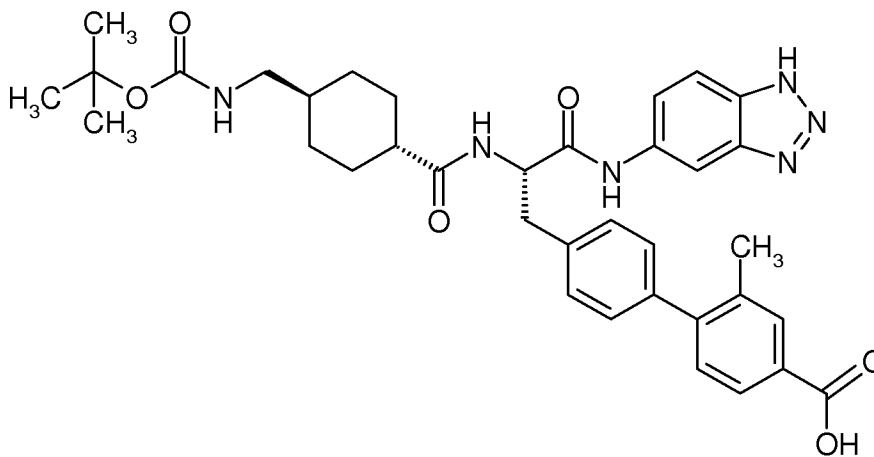
Eine Suspension von (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (1.5 g, 2.71 mmol) in Essigsäureethylester (40 ml) wurde mit *tert*-Butyl-5-amino-1*H*-benzotriazol-1-carboxylat und *tert*-Butyl-6-amino-1*H*-benzotriazol-1-carboxylat (699 mg, 2.99 mmol, Regioisomerengemisch (2:1)) und N,N-Diisopropylethylamin (1.42 ml, 8.14 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit

- 288 -

- einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Essigsäureethylester gegeben und dann zweimal mit Wasser und einmal mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, danach filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in DMSO/Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 236.4 mg (13% d. Th.) der Titelverbindung und 834.6 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung mit der Benzotriazol-Boc-Schutzgruppe (*tert*-Butyl-5-((2*S*)-2-((*trans*-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)cyclohexyl)carbonyl)amino)-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl)amino)-1*H*-benzotriazol-1-carboxylat und *tert*-Butyl-6-((2*S*)-2-((*trans*-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)cyclohexyl)carbonyl)amino)-3-[4'-(methoxycarbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl)amino)-1*H*-benzotriazol-1-carboxylat als Regioisomerengemisch) noch darauf.
- LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 667$ [M-H]⁻.

Beispiel 239A

4'-[(2*S*)-3-(1*H*-Benzotriazol-5-ylamino)-2-((*trans*-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-cyclohexyl)carbonyl)amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure



- Methyl-4'-[(2*S*)-3-(1*H*-benzotriazol-5-ylamino)-2-((*trans*-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)cyclohexyl)carbonyl)amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxylat (228 mg, 0.34 mmol) wurde in Tetrahydrofuran/Wasser 3/1 (8.6 ml) gelöst, mit Lithiumhydroxidmonohydrat (143.1 mg, 3.41 mmol) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und mit 1N Salzsäure auf pH 5-6 eingestellt. Die Phasen wurden

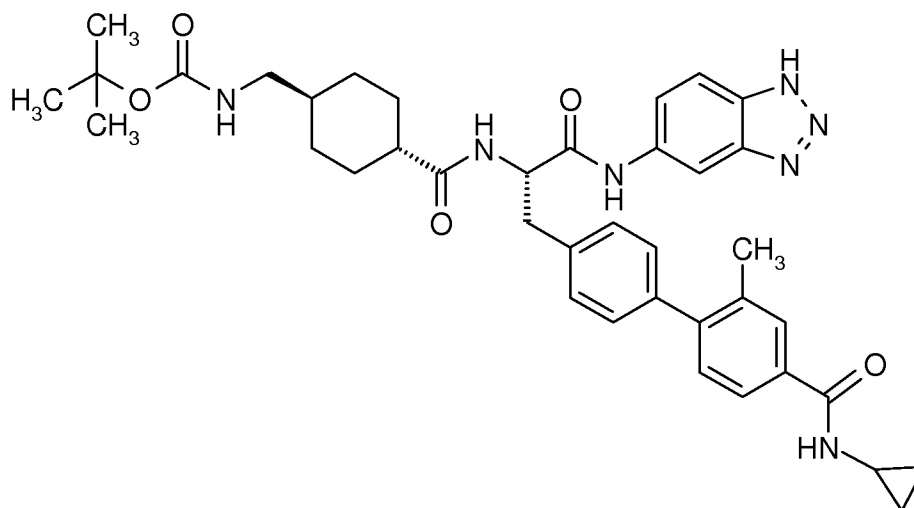
- 289 -

getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 137.8 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 653$ $[M-H]^-$.

Beispiel 240A

tert-Butyl-4-[(*trans*-4-[(*2S*)-1-(*1H*-benzotriazol-5-ylamino)-3-[4'-(cyclopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexylmethyl]carbamate

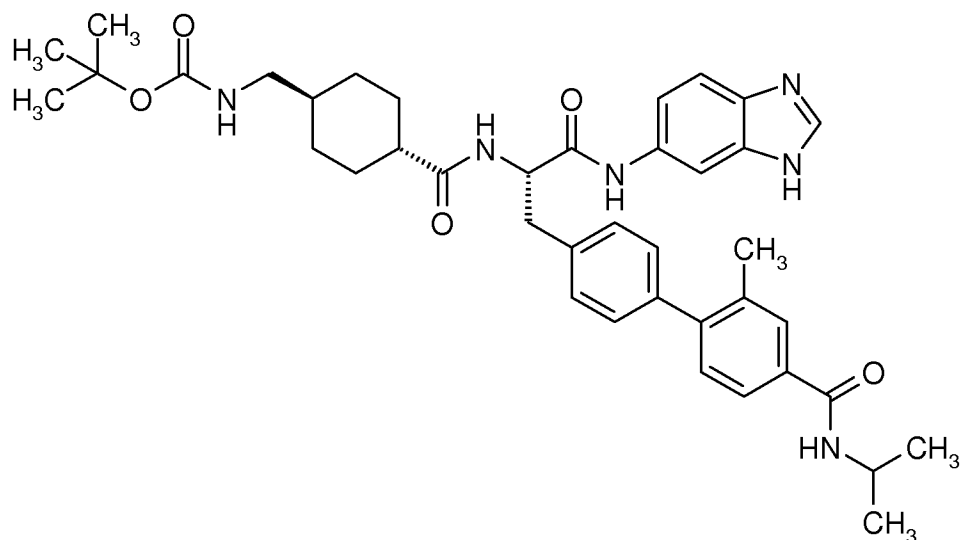


- 10 Eine Lösung aus 4'-[(*2S*)-3-(*1H*-Benzotriazol-5-ylamino)-2-[[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (70 mg, 0.11 mmol) und Cyclopropylamin (0.015 ml, 0.21 mmol) in DMF (1 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.06 ml, 0.32 mmol) versetzt und HATU (61 mg, 0.16 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Der Rückstand
- 15 wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 49.4 mg (61% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.00$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 692$ $[M-H]^-$.

Beispiel 241A

tert-Butyl-{{[*trans*-4-((2*S*)-1-(1*H*-benzimidazol-6-ylamino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl}carbamate

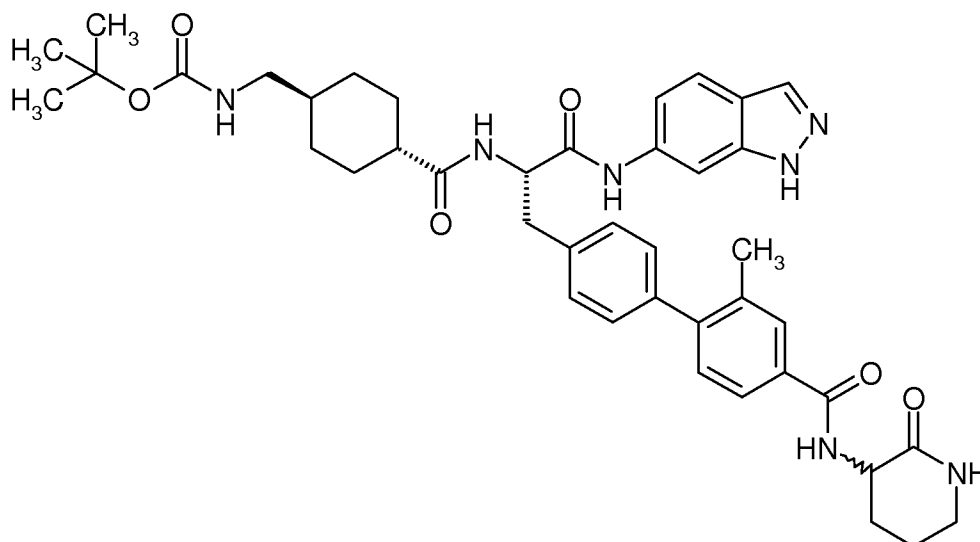


- 5 Eine Suspension von (2*S*)-2-{{[*trans*-4-{{[*tert*-Butoxycarbonyl]amino}methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.172 mmol) in Essigsäureethylester (2.5 ml) wurde mit 1*H*-Benzimidazol-6-amin (25.3 mg, 0.19 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.09 ml, 0.52 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52
- 10 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 69.8 mg (48% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 693$ [M-H]⁻.

Beispiel 242A

tert-Butyl-1-[[*trans*-4-{{(2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-{2'-methyl-4'-[(2-oxopiperidin-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate

- 291 -

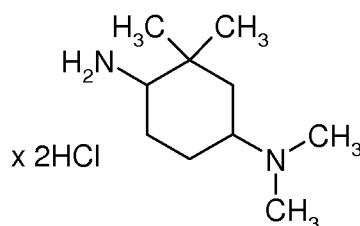


Eine Suspension von 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino]-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.153 mmol) in Essigsäureethylester (2.5 ml) wurde mit 3-Aminopiperidin-2-on (19.2 mg, 0.17 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.08 ml, 0.46 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.27 ml, 0.46 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMF (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser und Acetonitril versetzt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 49.1 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.92$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 748$ [M-H]⁻.

Beispiel 243A

15 $N^4, N^4, 2, 2$ -Tetramethylcyclohexan-1,4-diamin-Dihydrochlorid



Eine Lösung aus Benzyl-(2,2-dimethyl-4-oxocyclohexyl)carbammat (3.0 g, 10.9 mmol) in Dichlormethan (20 ml) bei 0°C wurde mit einer 2M Dimethylamin-Lösung in THF (10.9 ml, 21.8

- 292 -

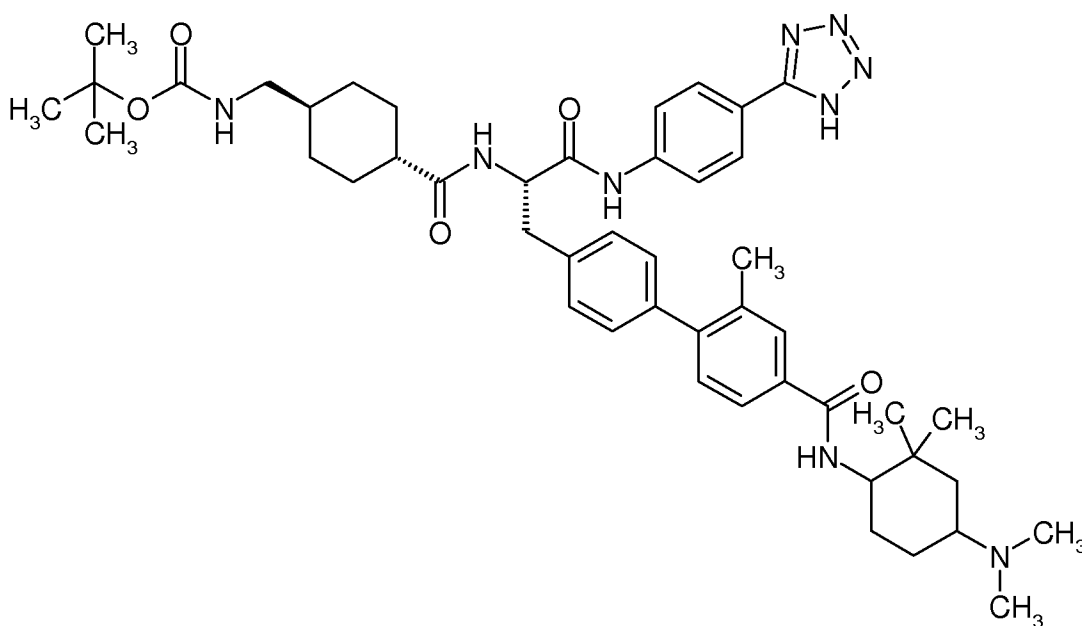
mmol) versetzt und 6 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gekühlt und mit Natriumtriacetoxyborhydrid (3.46 g, 16.4 mmol) in kleinen Portionen versetzt. Dann wurde 6 h bei RT nachgerührt. Es wurde kaltes Wasser dazu gegeben und die Mischung wurde mit Dichlormethan (dreimal mit 250 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit
5 gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Daraus erhielt man 2.5 g (73% d. Th.) Benzyl-[4-(dimethylamino)-2,2-dimethylcyclohexyl]carbamate, das ohne Reinigung weiter eingesetzt wurde.

Eine Lösung aus Benzyl-[4-(dimethylamino)-2,2-dimethylcyclohexyl]carbamate (3.0 g, 9.87 mmol)
10 in Ethanol (30 ml) wurde mit Palladium/Kohle (10%ig, 1.5 g) versetzt und unter 60 psi über 18 h hydriert. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltenen 1.2 g (75% d. Th.) N⁴,N⁴,2,2-Tetramethylcyclohexan-1,4-diamin wurden in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer 2M Hydrochlorid-Lösung in Diethylether (5 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wurde am
15 Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 1.1 g (75% d. Th.) der Titelverbindung (trans/cis Mischung, ca. 3:1), die ohne Reinigung weiter eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.91 - 1.11 (m, 6 H), 1.43 - 1.68 (m, 2 H), 1.78 - 2.10 (m, 4 H), 2.61 - 2.74 (m, 6 H), 2.83 - 3.02 (m, 1 H), 3.34 - 3.47 (m, 1 H), 7.99 - 8.57 (m, 3 H), 10.40 - 10.89 (m, 1 H).

Beispiel 244A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)-2,2-dimethylcyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]-cyclohexyl)methyl]carbamate



5

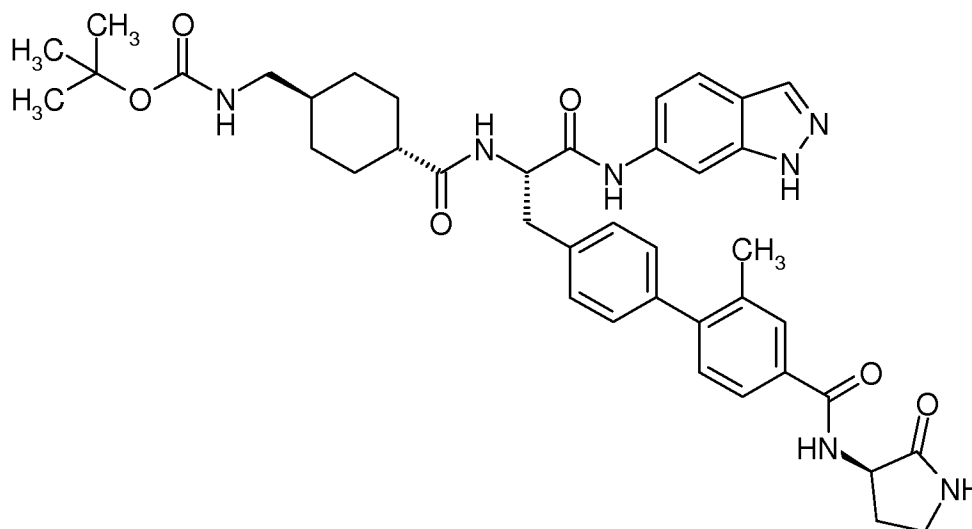
Eine Lösung aus 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (90 mg, 0.13 mmol) und N⁴,N⁴,2,2-Tetramethylcyclohexan-1,4-diamin-Dihydrochlorid (64.2 mg, 0.26 mmol) in DMF (1 ml) wurde mit N,N-Diisopropylamin (0.12 ml, 0.66 mmol) versetzt und HATU (75.3 mg, 0.20 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 45.3 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.83 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 832 [M-H]⁻.

Beispiel 245A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-(2'-methyl-4'-{[(3*R*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]carbamate

- 294 -

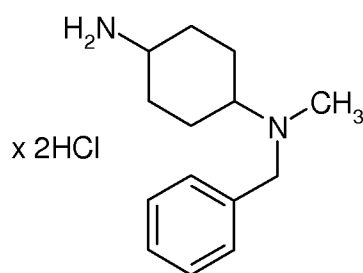


Eine Lösung aus 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino]-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.15 mmol) und (3*R*)-3-Aminopyrrolidin-2-on (18.3 mg, 0.18 mmol) in THF (5 ml) wurde mit N,N-Diisopropylamin (0.03 ml, 0.18 mmol) versetzt und HATU (70 mg, 0.18 mmol) wurde dazu
 5 gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser/Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 93 mg
 10 (83% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.91$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 734$ [M-H]⁻.

Beispiel 246A

N-Benzyl-*N*-methylcyclohexan-1,4-diamin-Dihydrochlorid



15 Zu einer Lösung aus *tert*-Butyl-(4-oxocyclohexyl)carbammat (750 mg, 3.52 mmol) und *N*-Methyl-1-phenylmethanamin (426 mg, 3.52 mmol) in 1,2-Dichlorethan (12.5 ml) wurden Natriumtriacetoxyborhydrid (1.04 g, 4.92 mmol) und Essigsäure (0.2 ml, 3.52 mmol) gegeben und

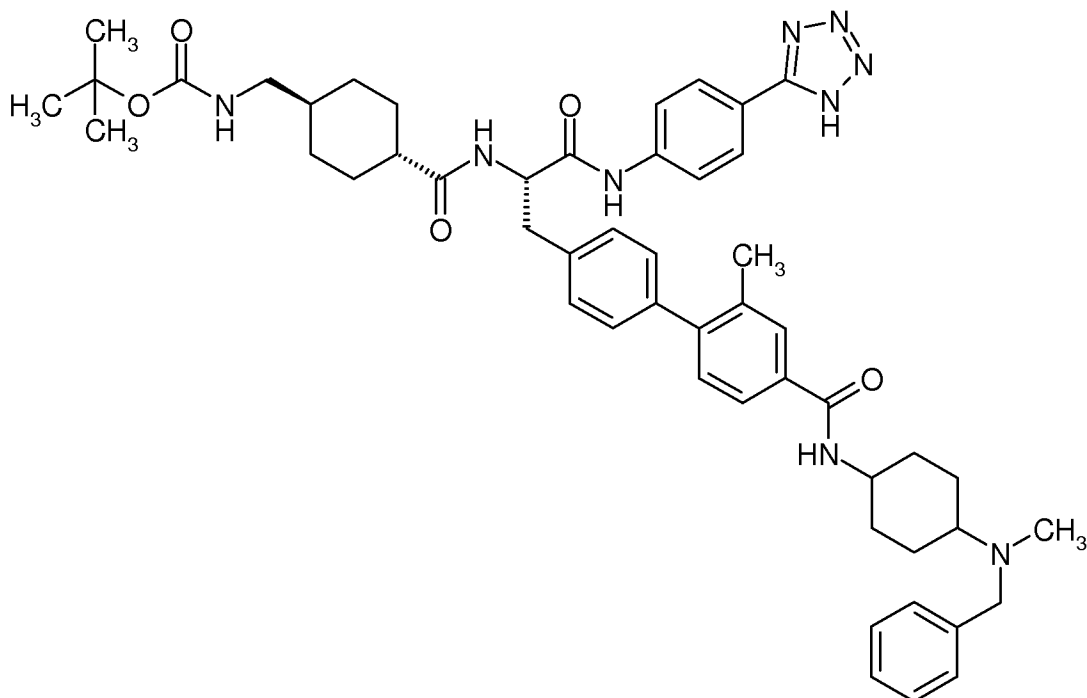
- 295 -

die Mischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenig 1N wässriger Natriumhydroxid-Lösung versetzt und auf Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (dreimal) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhielt 1.087 g (95% d. Th.) *tert*-Butyl-{4-[benzyl(methyl)amino]cyclohexyl}carbamate, das ohne Reinigung weiter eingesetzt wurde. Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{4-[benzyl(methyl)amino]cyclohexyl}carbamate (1.044 g, 3.28 mmol) in Dioxan (30 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (8.2 ml, 32.8 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 953 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 218$ $[M+H-2HCl]^+$.

Beispiel 247A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-({4-[benzyl(methyl)amino]cyclohexyl}carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate



Eine Lösung aus 4'-[(2*S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-

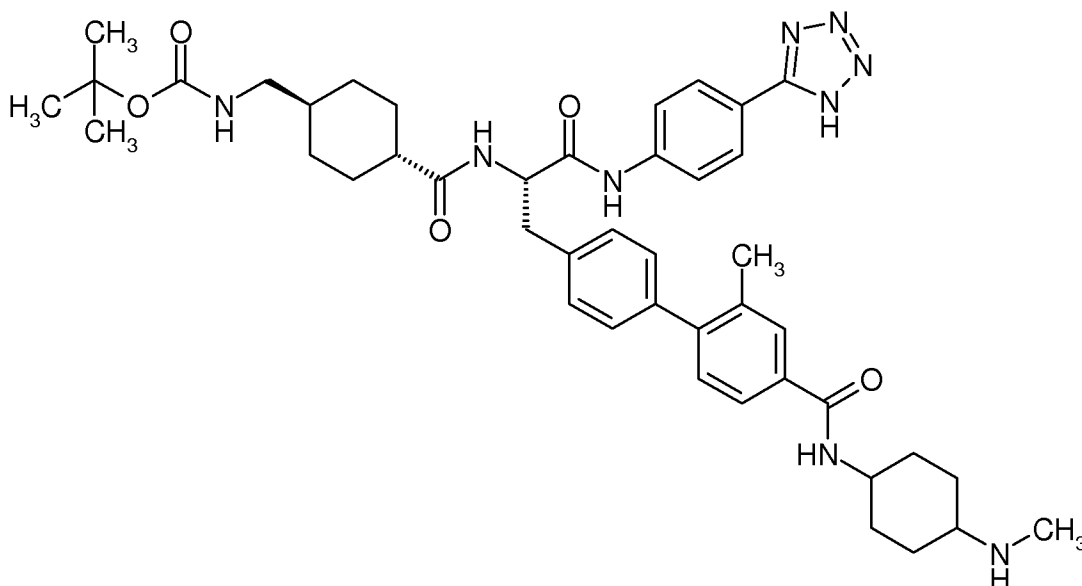
- 296 -

carbonsäure (200 mg, 0.29 mmol) und *N*-Benzyl-*N*-methylcyclohexan-1,4-diamin-Dihydrochlorid (170 mg, 0.59 mmol) in DMF (2 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.26 ml, 1.47 mmol) versetzt und HATU (167 mg, 0.44 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser/Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter
 5 filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 131.4 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 18): $R_t = 1.06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 882$ $[M+H]^+$.

Beispiel 248A

- 10 *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-(2'-methyl-4'-[[4-(methylamino)cyclohexyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbammat



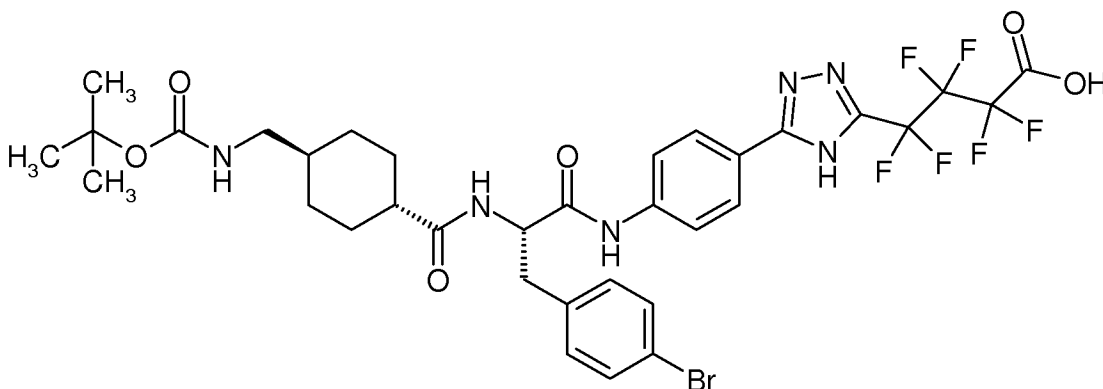
- Eine Suspension aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-({4-[benzyl(methyl)amino]cyclohexyl}-carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbammat (82.5 mg, 0.094 mmol) und Palladium/Kohle (10%ig,
 15 20 mg, 0.019 mmol) in Essigsäureethylester (2 ml) und Methanol (2 ml) wurde bei RT über 12 h unter Normaldruck hydriert. Die Lösung wurde mit wenig Methanol verdünnt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von
 20 Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 64.9 mg (86% d. Th.) der Titelverbindung.

- 297 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.81$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 790$ $[M-H]^-$.

Beispiel 249A

4-{5-[4-({4-Brom-*N*-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-*L*-phenylalanyl)amino]phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure



5

Eine Lösung aus 4-Brom-*N*-[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-*L*-phenylalanin (1.02 g, 2.12 mmol) und 4-[5-(4-Aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure-Hydrochlorid (1.81 g, 4.24 mmol) in DMF (15 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (1.84 ml, 10.59 mmol) versetzt und HATU (1.21 g, 3.18 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO gelöst. Die Lösung wurde mit wenig Acetonitril verdünnt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 556 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung.

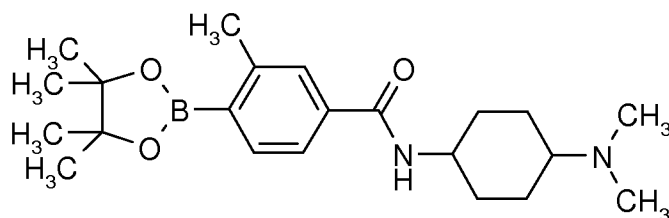
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 (m, 2 H), 1.08 - 1.29 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.51 - 1.59 (m, 1 H), 1.61 - 1.75 (m, 3 H), 2.02 - 2.17 (m, 1 H), 2.75 (m, 2 H), 2.80 - 2.89 (m, 1 H), 3.02 (dd, 1 H), 4.65 (d, 1 H), 6.73 - 6.83 (m, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.77 (d, 2 H), 7.97 (d, 2 H), 8.14 (d, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 15.15 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.04$ min; MS (ESI^{pos}): $m/z = 821$ $[M+H]^+$.

Beispiel 250A

N-[4-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid

- 298 -

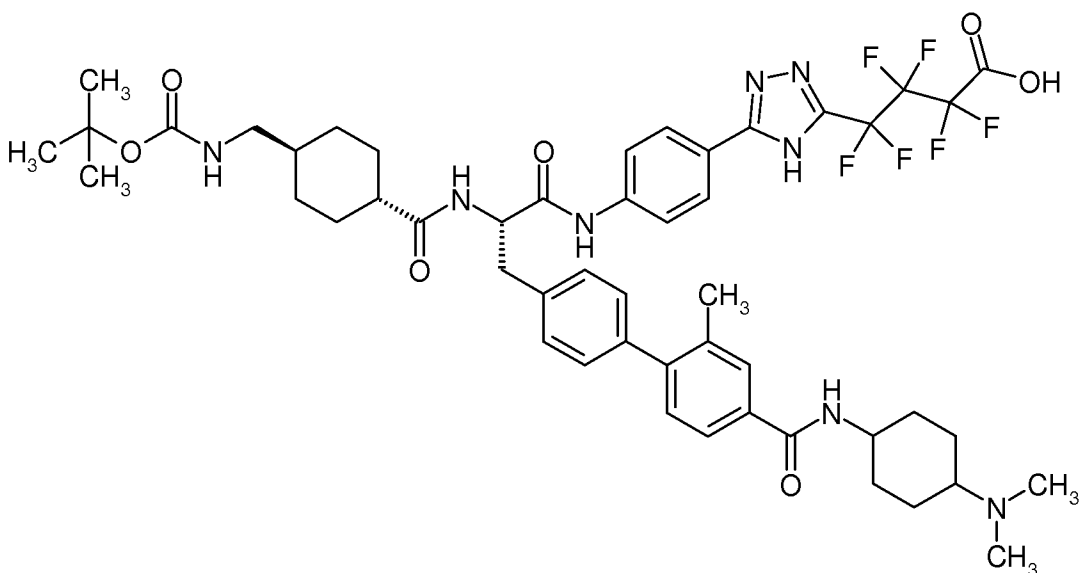


Eine Lösung aus 3-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäure (500 mg, 1.91 mmol) und N,N-Dimethylcyclohexan-1,4-diamin (380 mg, 2.67 mmol) in DMF (17 ml) wurde mit N,N-Diisopropylamin (1.0 ml, 5.72 mmol) versetzt und HATU (1.45 g, 3.82 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO gelöst. Die Lösung wurde mit wenig Acetonitril verdünnt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 380 mg (52% d. Th.) der Titelverbindung (ca. 30% als Boronsäure).

10 LC-MS (Methode 18): $R_t = 0.97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 387$ $[M+H]^+$.

Beispiel 251A

4-[5-(4-({[(2S)-2-{{[(trans-4-{{[(tert-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(4'-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure



15

Zu einer Lösung aus 4-{5-[4-({4-Brom-N-[(trans-4-{{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-cyclohexyl)carbonyl]-L-phenylalanyl]amino}phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-

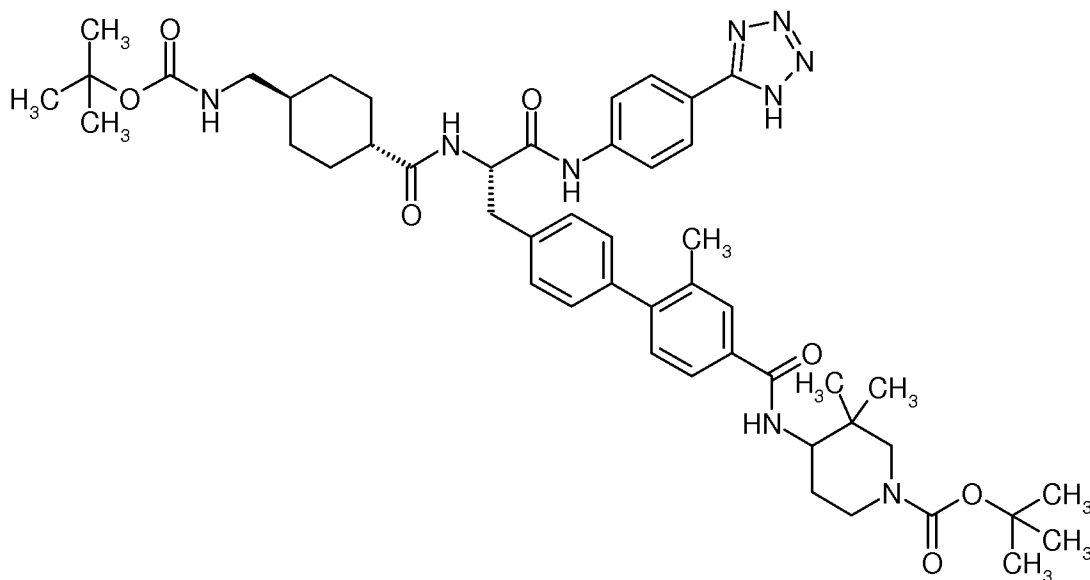
- 299 -

hexafluorbutansäure (100 mg, 0.122 mmol) und *N*-[4-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (66 mg, 0.171 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (1 ml) wurden Ethanol (0.4 ml), 2N wässrige Natriumcarbonat-Lösung (0.12 ml, 0.24 mmol) und [1,1-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-dichlorpalladium-dichlormethan-Komplex (5 mg, 0.006 mmol) gegeben. Es wurde 8 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 100°C) nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in DMSO/Wasser/Acetonitril (ca. 5 ml) gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 12 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung.

10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 999$ $[M+H]^+$.

Beispiel 252A

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)-carbonyl]amino]-3,3-dimethylpiperidin-1-carboxylat



15

Eine Lösung aus 4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.15 mmol) und *tert*-Butyl-4-amino-3,3-dimethylpiperidin-1-carboxylat (67 mg, 0.29 mmol) in DMF (1.5 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.05 ml, 0.29 mmol) versetzt und HATU (67 mg, 0.18 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von

20

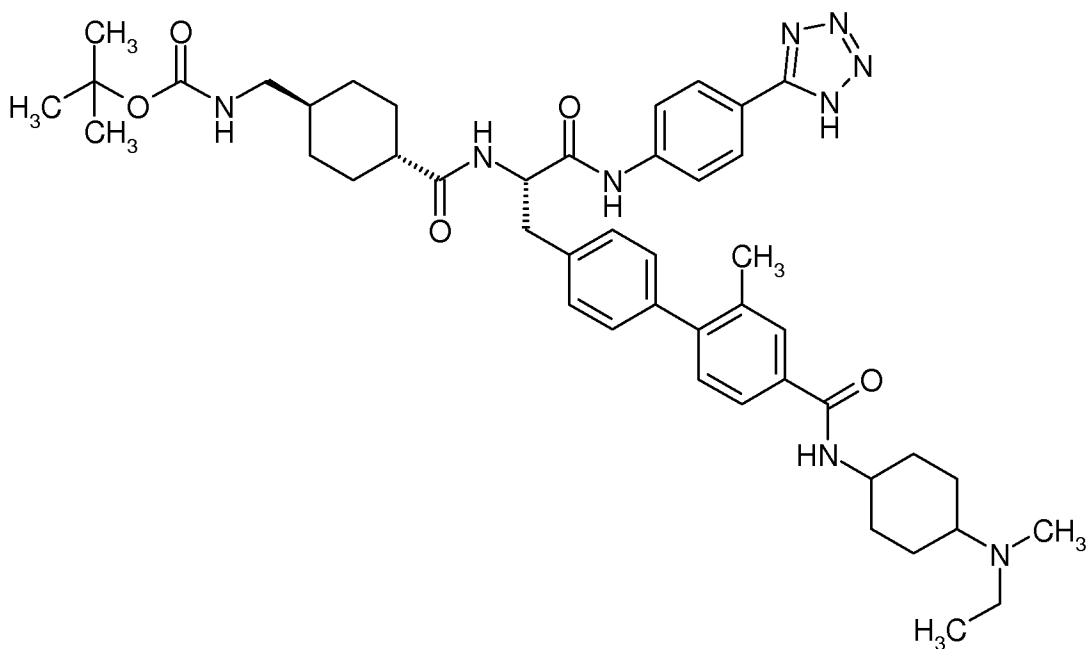
- 300 -

Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 80 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 890$ $[M-H]^-$.

Beispiel 253A

- 5 *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-({4-[ethyl(methyl)amino]cyclohexyl}carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl]-cyclohexyl)methyl]carbamate

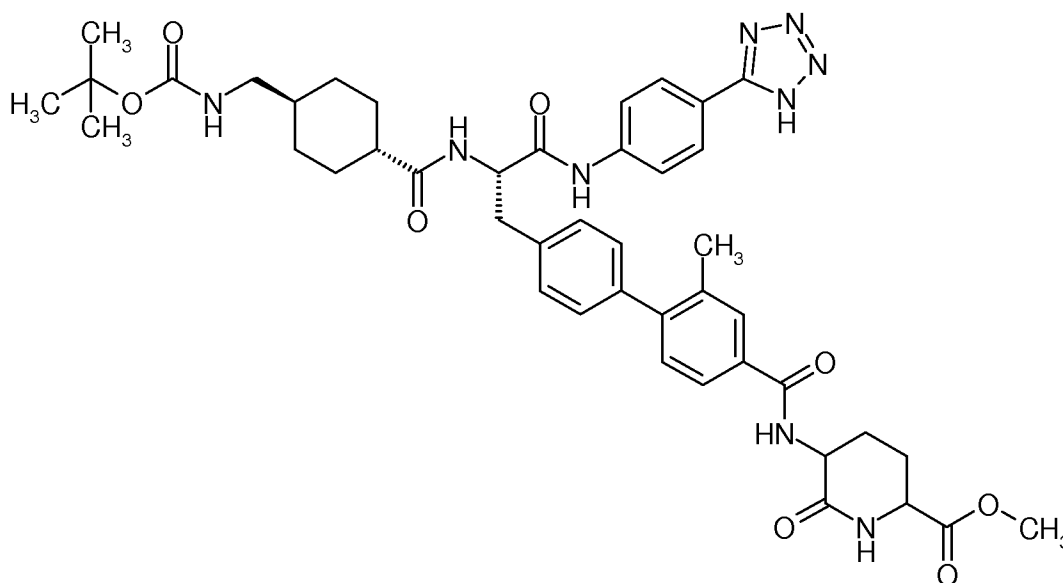


- Eine Lösung aus 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)-
- 10 carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.15 mmol) und *N*-Ethyl-*N*-methylcyclohexan-1,4-diamin-Dihydrochlorid (67 mg, 0.29 mmol) in DMF (1 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.13 ml, 0.733 mmol) versetzt und HATU (84 mg, 0.22 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei
- 15 RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 59.1 mg (47% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.82$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 818$ $[M-H]^-$.

Beispiel 254A

Methyl-5-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]-6-oxopiperidin-2-carboxylat



5

Eine Lösung aus 4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.15 mmol) und Methyl-5-amino-6-oxopiperidin-2-carboxylat (51 mg, 0.29 mmol) in DMF (1.5 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.05 ml, 0.29 mmol) versetzt und HATU (67 mg, 0.18 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Zusätzliche Methyl-5-amino-6-oxopiperidin-2-carboxylat (25 mg, 0.15 mmol) und HATU (28 mg, 0.073 mmol) wurden zugegeben und die Reaktionslösung wurde weitere 24 h bei RT gerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 40 mg (31% d. Th.) der Titelverbindung.

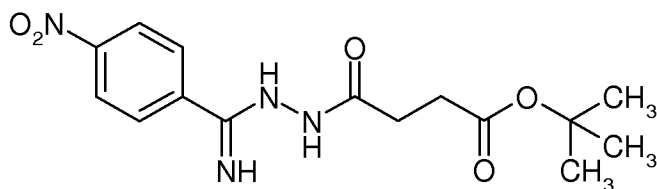
15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 890$ $[M-H]^-$.

Beispiel 255A

tert-Butyl-4-{2-[(4-nitrophenyl)carboimidoyl]hydrazino}-4-oxobutanoat

- 302 -

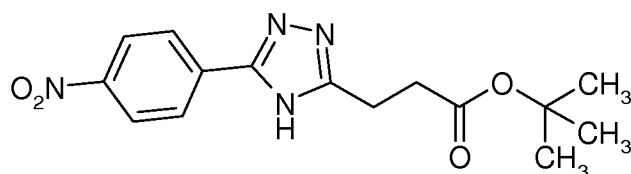


- Eine Lösung aus 4-Nitrobenzolcarboximidohydrazid-Hydrochlorid (1.7 g, 9.57 mmol) und 4-*tert*-Butoxy-4-oxobutansäure (1.67 g, 9.57 mmol) in THF (35 ml) wurde mit HATU (67 mg, 0.18 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Methanol gelöst, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 1.47 g (35% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.62$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 335$ $[M-H]^-$.

10 **Beispiel 256A**

tert-Butyl-3-[5-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat

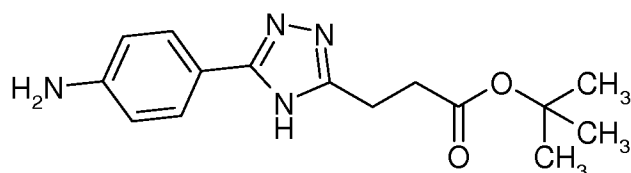


- Eine Lösung aus *tert*-Butyl-4-{2-[(4-nitrophenyl)carboximidoyl]hydrazino}-4-oxobutanoat (1.46 g, 4.34 mmol) in 1-Methylpyrrolidin (15 ml) wurde 3 Tage bei 120°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 657 mg (44% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 317$ $[M-H]^-$.

Beispiel 257A

- 20 *tert*-Butyl-3-[5-(4-aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat



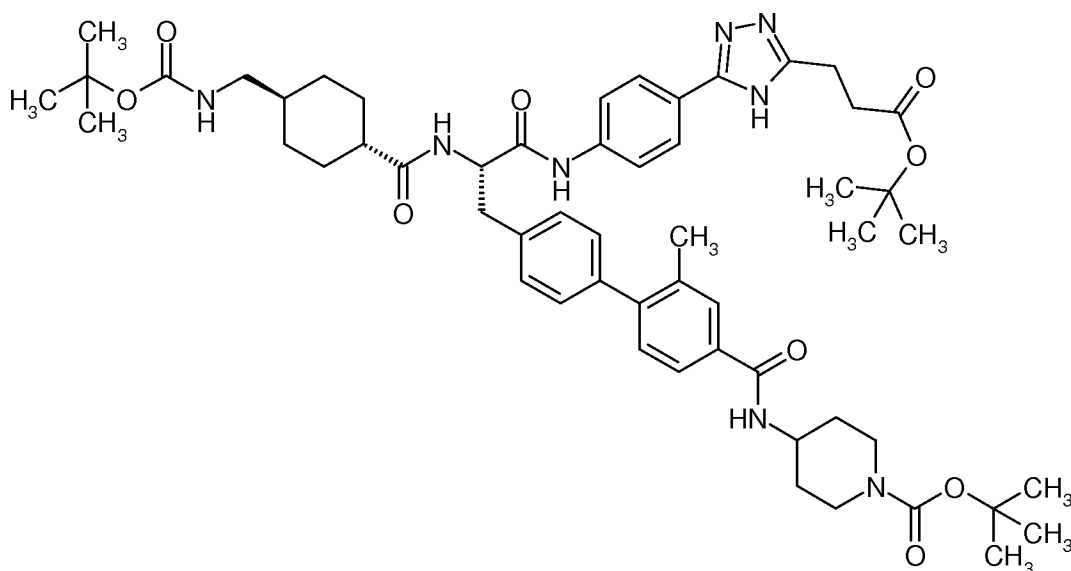
- 303 -

Eine Lösung aus *tert*-Butyl-3-[5-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat (622 mg, 1.95 mmol) und Zinn(II)chloridhydrat (1.76 g, 7.82 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde 1 h bei 70°C gerührt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt und auf Eiswasser gegossen, dann mit festem Natriumcarbonat auf pH 8 eingestellt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit
 5 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhielt 537.7 mg (93% d. Th.) der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter eingesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.65$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 287$ [M-H]⁻.

10 **Beispiel 258A**

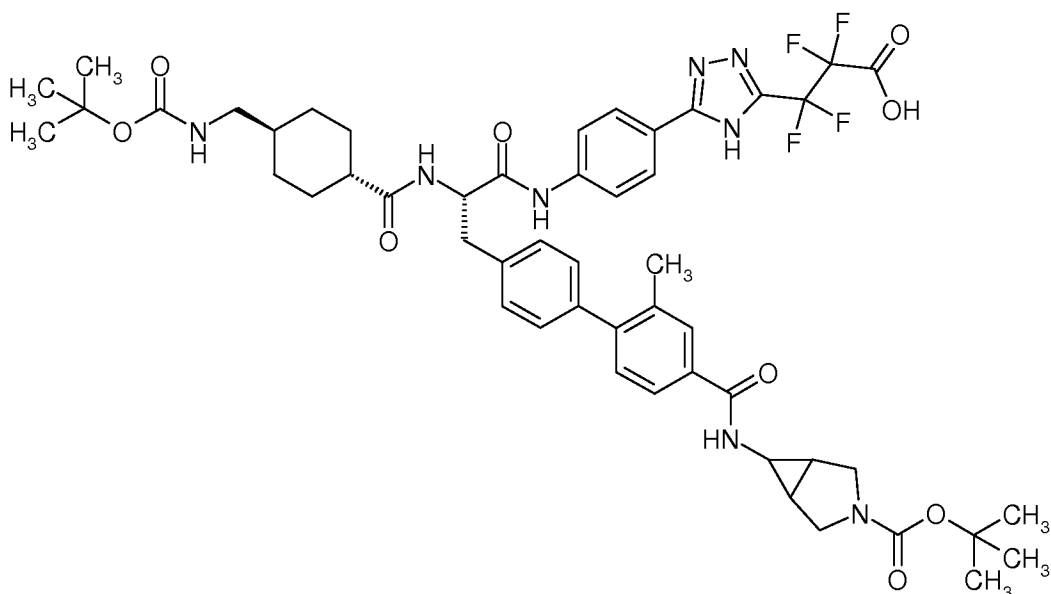
tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino)-3-({4-[5-(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl)-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat



15 Eine Lösung aus (2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino)-3-(4'-{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propansäure (100 mg, 0.14 mmol) und *tert*-Butyl-3-[5-(4-aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat (80 mg, 0.28 mmol) in DMF (2 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.07 ml, 0.42 mmol) versetzt und HATU (79 mg, 0.21 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch
 20 wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 73 mg (53% d. Th.) der

Beispiel 260A

3-[5-(4-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-(4'-[3-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino]phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



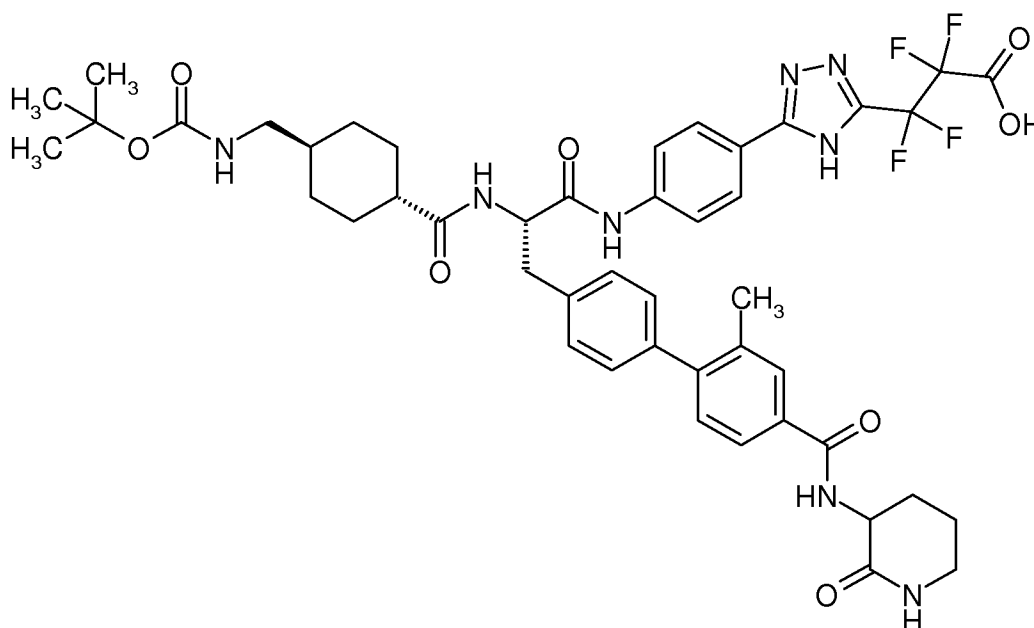
5

Eine Lösung aus 4'-[(2*S*)-2-[[[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-({4-[5-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}-amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (80 mg, 0.097 mmol) und *tert*-Butyl-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (38 mg, 0.19 mmol) in DMF (1 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.05 ml, 0.29 mmol) versetzt und HATU (55 mg, 0.15 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 61.9 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): R_t = 1.10 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 1003 [M-H].

Beispiel 261A

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-{2'-methyl-4'-[(2-oxopiperidin-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoic acid



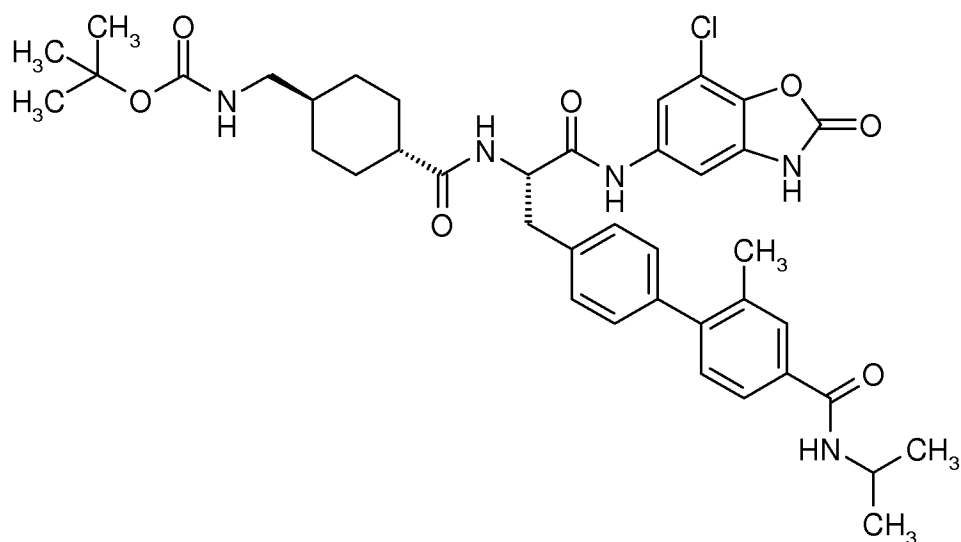
5

Eine Lösung aus 4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[5-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}-amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (80 mg, 0.097 mmol) und 3-Aminopiperidin-2-on (22 mg, 0.19 mmol) in DMF (1 ml) wurde mit *N,N*-Diisopropylamin (0.05 ml, 0.29 mmol) versetzt und HATU (55 mg, 0.15 mmol) wurde dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT über Nacht (ca. 16 h) nachgerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser/Acetonitril verdünnt und über ein Milliporefilter filtriert, dann mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 61.9 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.89$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 919$ [M-H]⁻.

Beispiel 262A

tert-Butyl-1-{{[*trans*-4-((2*S*)-1-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl}-carbamamat



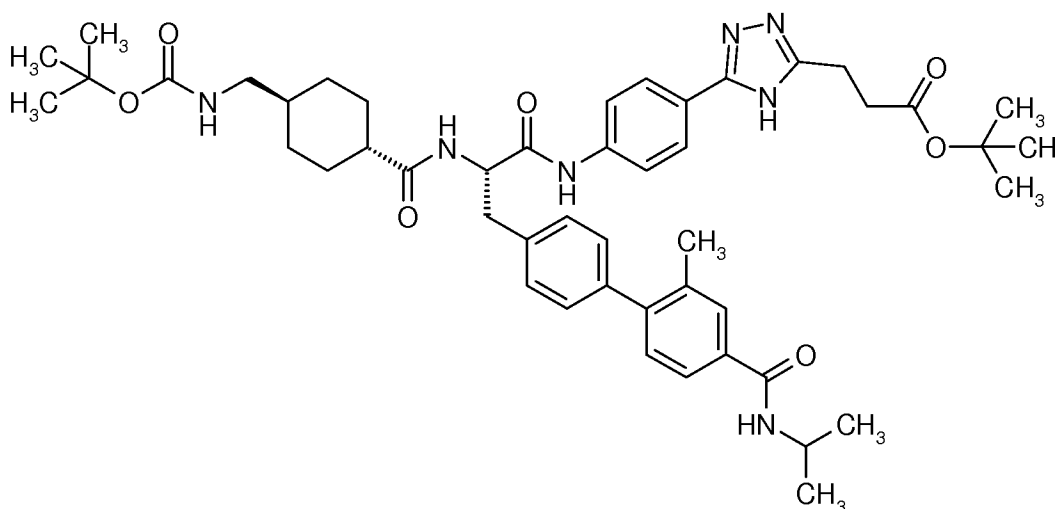
5

Eine Suspension von (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.172 mmol) in Essigsäureethylester (2.5 ml) wurde mit 5-Amino-7-chlor-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (35 mg, 0.19 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0.09 ml, 0.52 mmol) versetzt. Die Suspension
 10 wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1%
 15 Trifluoressigsäure). Man erhielt 28.8 mg (22% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 744$ [M-H]⁻.

Beispiel 263A

tert-Butyl-3-{5-[4-({(2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)-carbonyl}amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}propanoat



5

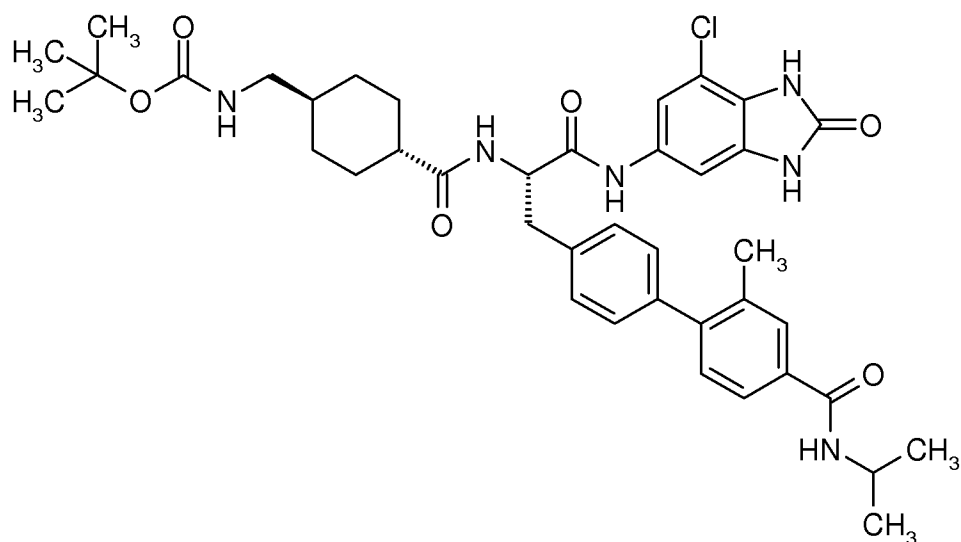
Eine Suspension von (2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)-carbonyl}amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.172 mmol) in Essigsäureethylester (2.5 ml) wurde mit *tert*-Butyl-3-[5-(4-aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat (54 mg, 0.19 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (0.09 ml, 0.52 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripnpropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 65.2 mg (44% d. Th.) der Titelverbindung.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.11$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 848$ [M-H]⁻.

Beispiel 264A

tert-Butyl-1-{{[*trans*-4-((2*S*)-1-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl}-carbamoyl}



5

Eine Suspension von (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)-carbamoyl]amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.172 mmol) in Essigsäureethylester (2.5 ml) wurde mit 6-Amino-4-chlor-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-on (35 mg, 0.19 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.09 ml, 0.52 mmol) versetzt. Die

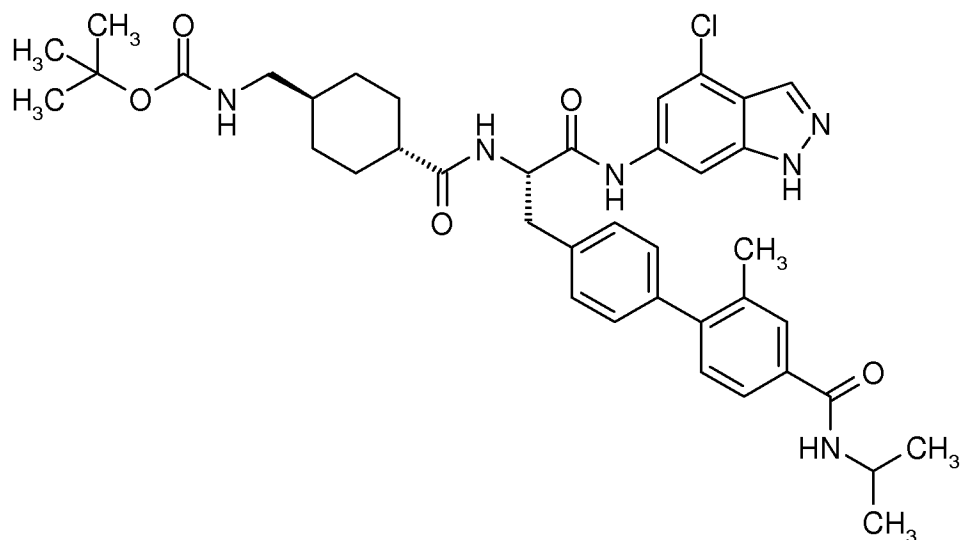
10 Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1%

15 Trifluoressigsäure). Man erhielt 80 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.01$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 743$ [M-H]⁻.

Beispiel 265A

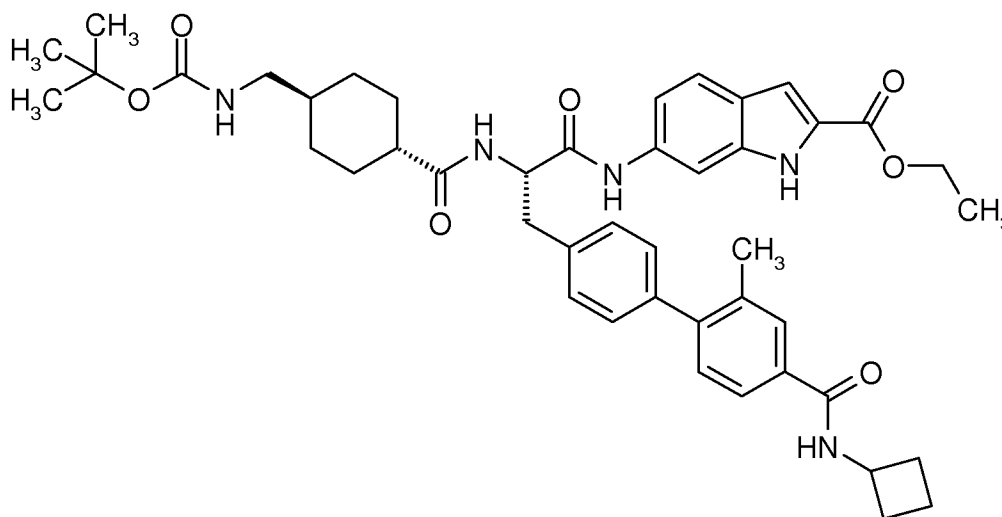
tert-Butyl-1-[[*trans*-4-((2*S*)-1-[(4-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl}carbamate



- 5 Eine Suspension von (2*S*)-2-[[(*trans*-4-[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.172 mmol) in Essigsäureethylester (2.5 ml) wurde mit 4-Chlor-1*H*-indazol-6-amin (35 mg, 0.19 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.09 ml, 0.52 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52
- 10 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 22 mg (14% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 727$ [M-H]⁻.

Beispiel 266A

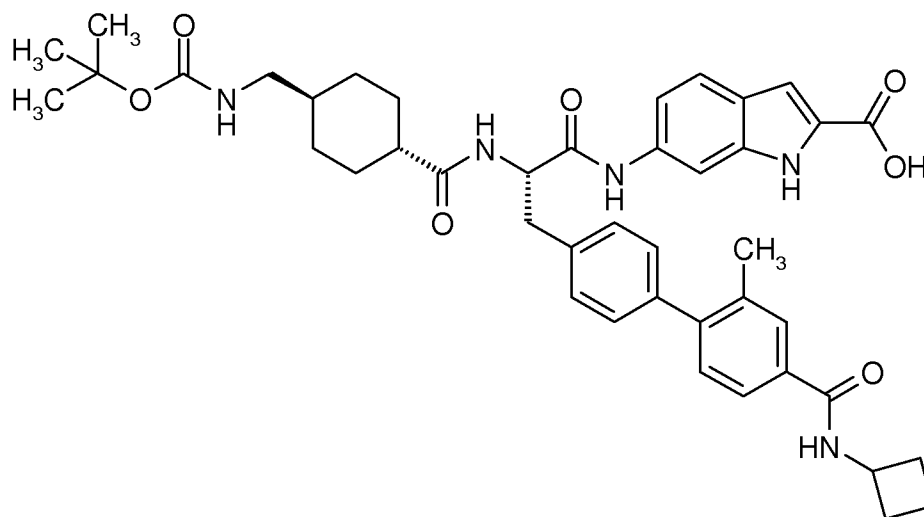
Ethyl-6-({(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino)-1*H*-indol-2-carboxylat



- 5 Eine Suspension von (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino}-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (120 mg, 0.20 mmol) in Essigsäureethylester (3 ml) wurde mit Ethyl-6-amino-1*H*-indol-2-carboxylat (46 mg, 0.22 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.11 ml, 0.61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.36 ml,
- 10 0.61 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 68 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 776$ [M-H]⁻.

Beispiel 267A

6-((2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)-1*H*-indol-2-carbonsäure

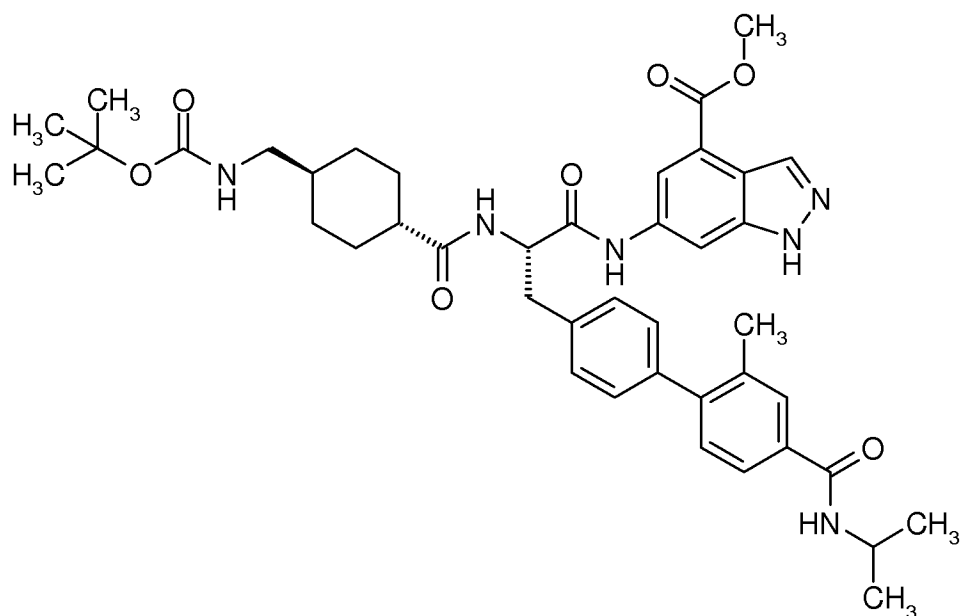


- 5 Ethyl-6-((2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)-1*H*-indol-2-carboxylat (50 mg, 0.064 mmol) wurde in Tetrahydrofuran/Wasser 3/1 (2 ml) gelöst, mit Lithiumhydroxid-monohydrat (27 mg, 0.64 mmol) versetzt und bei RT über Nacht gerührt, dann 10 h bei 60°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand
- 10 wurde in DMSO (1 ml) und Acetonitril (3 ml) gelöst, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 27 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.09$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 748$ $[M-H]^-$.

Beispiel 268A

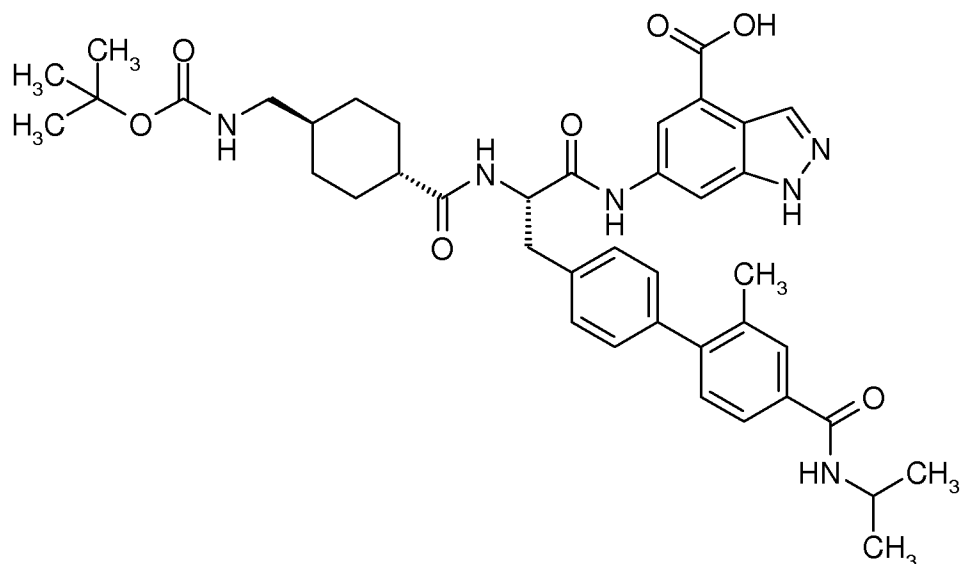
Methyl-6-({(2*S*)-2-{{(trans-4-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl}amino}-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino)-1*H*-indazol-4-carboxylat



- 5 Eine Suspension von (2*S*)-2-{{(trans-4-{{(tert-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl}amino}-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (200 mg, 0.35 mmol) in Essigsäureethylester (5 ml) wurde mit Methyl-6-amino-1*H*-indazol-4-carboxylat (73 mg, 0.38 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.18 ml, 0.60 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.60
- 10 ml, 1.04 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 94 mg (35% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.07$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 751$ [M-H]⁻.

Beispiel 269A

6-((2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)-1*H*-indazol-4-carbonsäure

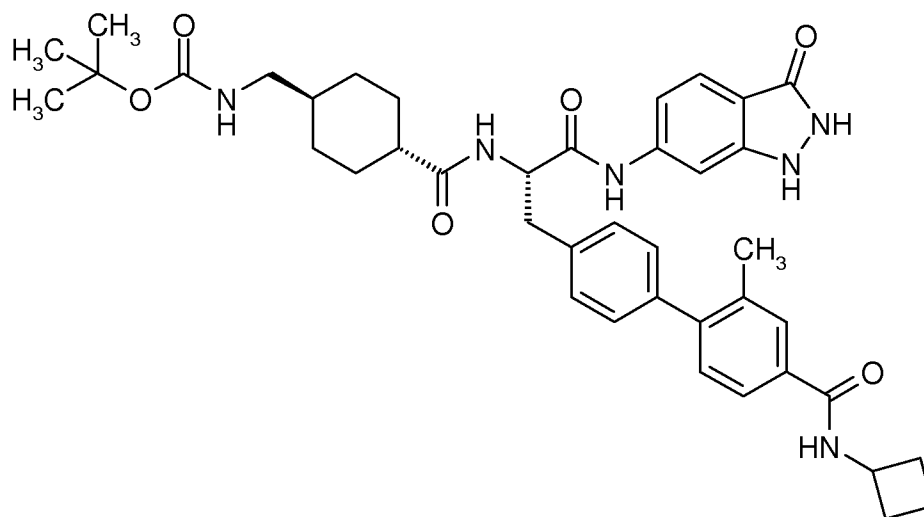


- 5 Methyl-6-((2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)-1*H*-indazol-4-carboxylat (88 mg, 0.12 mmol) wurde in Tetrahydrofuran/Wasser 3/1 (4 ml) gelöst, mit Lithiumhydroxidmonohydrat (49 mg, 1.17 mmol) versetzt und 3 Tage bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit 1N Salzsäure leicht sauer gestellt und am
- 10 Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in DMSO (1 ml) und Acetonitril (3 ml) gelöst, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 20 mg (23% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.98$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 737$ [M-H]⁻.

Beispiel 270A

tert-Butyl-1-[[*trans*-4-((2*S*)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl]methyl}carbamate

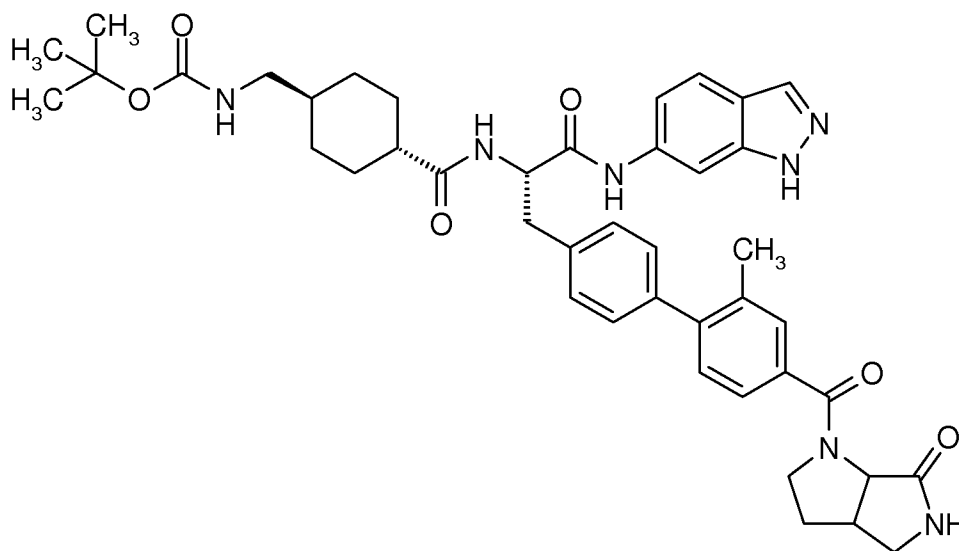


- 5 Eine Lösung von (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (80 mg, 0.14 mmol) in DMF (1.5 ml) wurde 6-Amino-1,2-dihydro-3*H*-indazol-3-on (40 mg, 0.27 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.07 ml, 0.41 mmol) versetzt. Die Lösung wurde mit HATU (77 mg, 0.41 mmol) versetzt und dann über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und
- 10 der Rückstand in wenig DMSO/Acetonitril gelöst, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 28 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 721$ [M-H]⁻.

Beispiel 271A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-{2'-methyl-4'-[(6-oxohexahydro-pyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)carbonyl]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]-cyclohexyl)methyl]carbamate



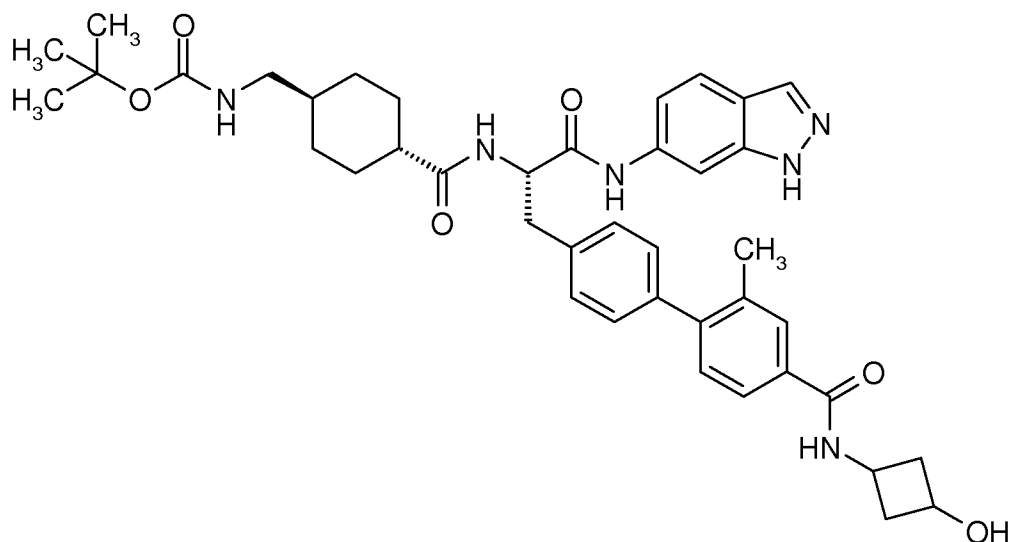
5

Eine Lösung von 4'-[(*2S*)-2-[[(*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.15 mmol) in DMF (1.25 ml) wurde Hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-6(1*H*)-on (126 mg, 0.31 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.08 ml, 0.46 mmol) versetzt. Die Lösung wurde mit HATU (87 mg, 0.23 mmol) versetzt und dann über Nacht bei RT gerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 61 mg (52% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 760 [M-H]⁻.

Beispiel 272A

tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-{4'-[(3-hydroxycyclobutyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate

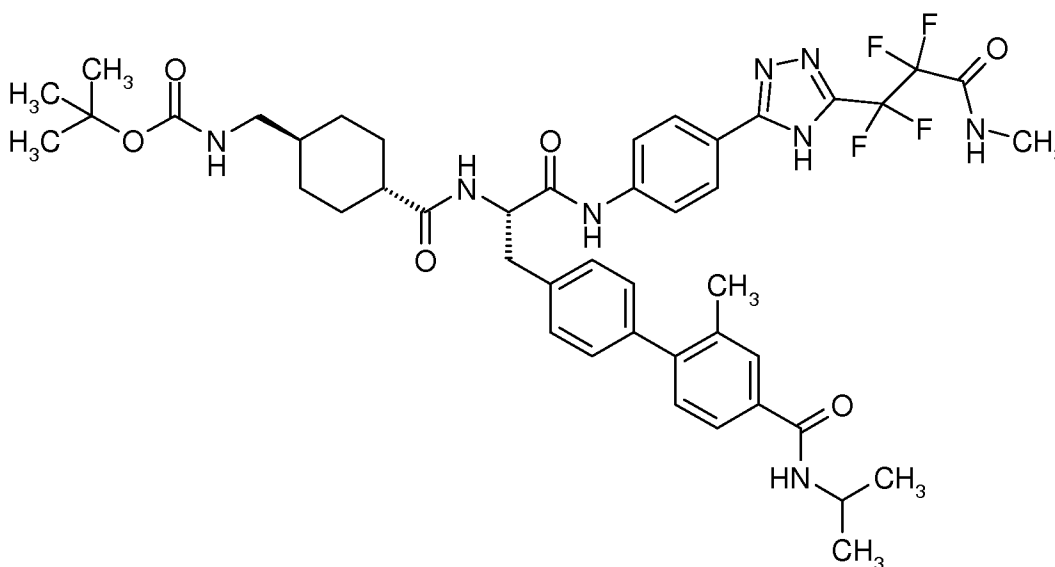


- 5 Eine Lösung von 4'-[(*2S*)-2-{[(*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.15 mmol) in DMF (1.25 ml) wurde 3-Aminocyclobutanol (38 mg, 0.31 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.11 ml, 0.61 mmol) versetzt. Die Lösung wurde mit HATU (87 mg, 0.23 mmol) versetzt und dann über Nacht bei RT gerührt. Der Rückstand wurde mit Wasser und
- 10 Acetonitril verdünnt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 92.3 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.92 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 721 [M-H]⁻.

Beispiel 273A

tert-Butyl-1-[[*trans*-4-((2*S*)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(4-{5-[1,1,2,2-tetrafluor-3-(methylamino)-3-oxopropyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}phenyl)amino]propan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate



5

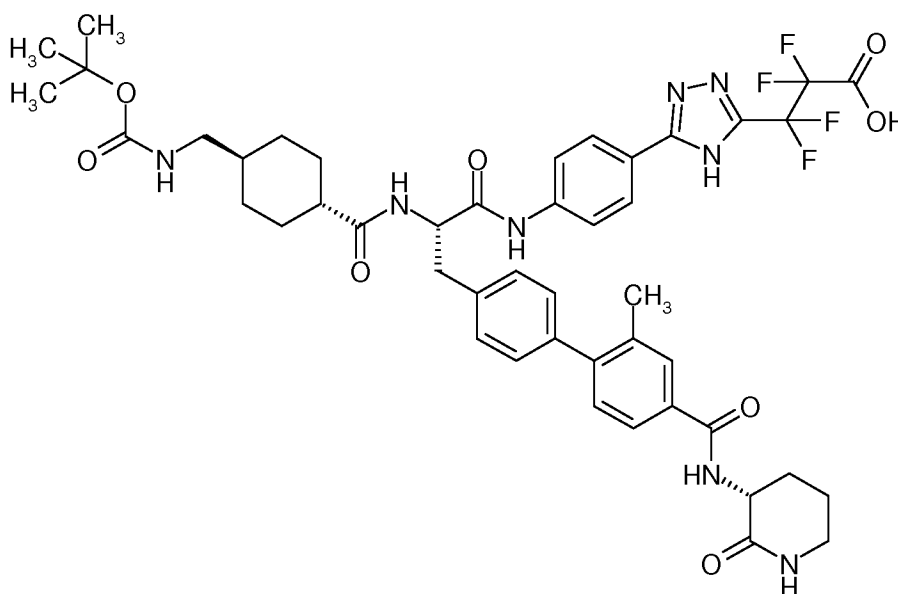
Eine Suspension von (2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl]amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (100 mg, 0.172 mmol) in Essigsäureethylester (3 ml) wurde mit 3-[5-(4-Aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-*N*-methylpropanamid (60 mg, 0.19 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.09 ml, 0.52 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.3 ml, 0.52 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhielt 89.1 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.05$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 877$ [M-H]⁻.

Beispiel 274A

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-(2'-methyl-4'-{{[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



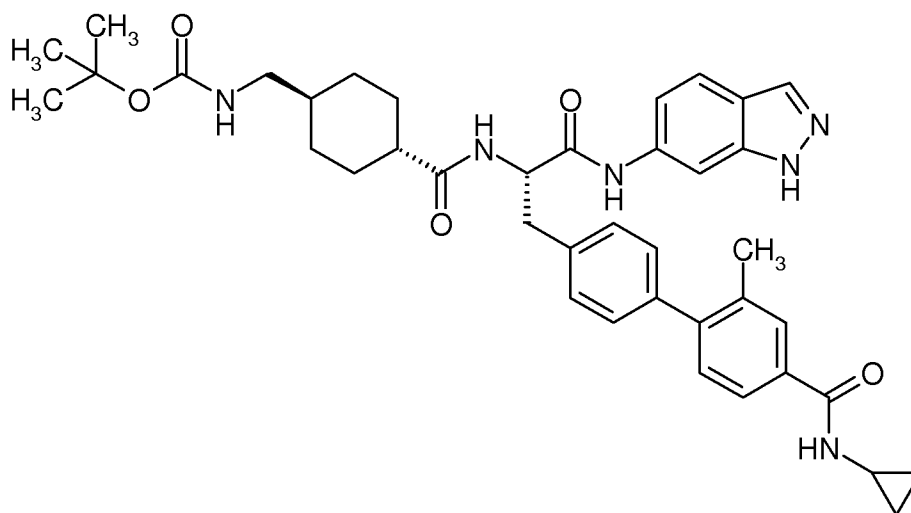
5

4'-[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-({4-[5-(2-carboxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (100 mg, 0.12 mmol) und (3*R*)-3-Aminopiperidin-2-on (17 mg, 0.15 mmol) wurden in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit *N,N*-Diisopropylethylamin (84 µl, 0.49 mmol) und *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat (126 µl, 0.18 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Es wurde über einen Milliporefilter filtriert und via präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Man erhielt 67 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 921.5$ $[M+H]^+$.

Beispiel 275A

tert-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[4'-(cyclopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]carbamate



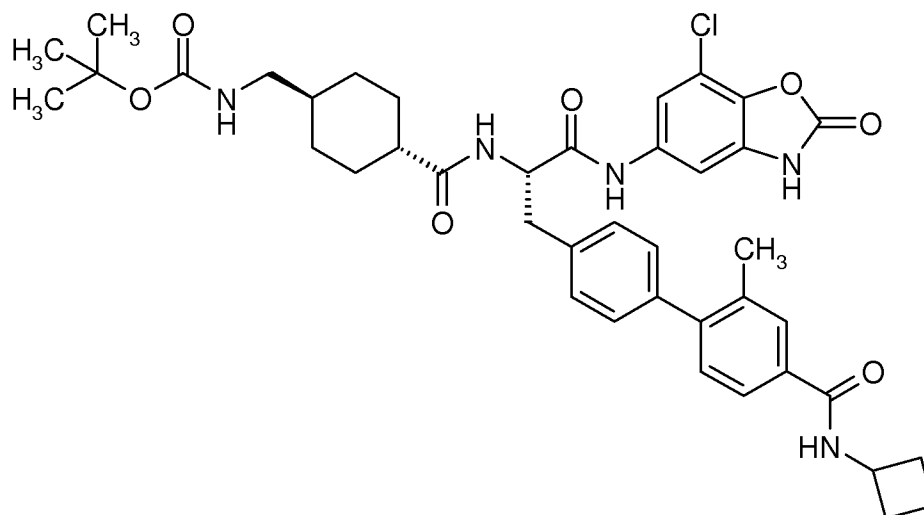
- 5 Eine Lösung von 4'-[(*2S*)-2-[[*(trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carbonsäure (80 mg, 0.12 mmol) in DMF (1 ml) wurde mit Cyclopropylamin (0.02 ml, 0.25 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.064 ml, 0.37 mmol) versetzt. Die Lösung wurde mit HATU (70 mg, 0.18 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser und
- 10 Acetonitril versetzt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoroessigsäure). Man erhielt 56.7 mg (67% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.00$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 691$ [M-H]⁻.

Beispiel 276A

- 15 *tert*-Butyl-{[*trans*-4-((*2S*)-1-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl}-methyl]carbamate

- 321 -

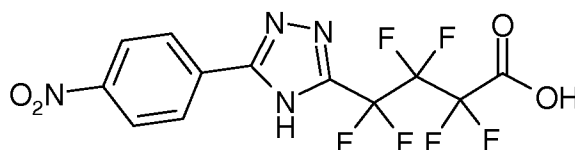


Eine Suspension von (2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino]-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propansäure (80 mg, 0.14 mmol) in Essigsäureethylester (2 ml) wurde mit 5-Amino-7-chlor-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-on (27.4 mg, 0.15 mmol) und *N,N*-Diisopropylethylamin (0.07 ml, 0.41 mmol) versetzt. Die Suspension wurde mit einer 2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan-2,4,6-trioxid-Lösung (50% in DMF, 0.24 ml, 0.41 mmol) versetzt und dann 3 h bei Rückfluss (Ölbad Temperatur 80°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DMSO (1 ml) versetzt und der Essigsäureethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoroessigsäure). Man erhielt 30 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.13$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 756$ [M-H]⁻.

Beispiel 277A

2,2,3,3,4,4-Hexafluor-4-[5-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]butansäure



15

Eine Lösung von 4-Nitrobenzocarboximidohydrazid (900 mg, 5.0 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wurde mit 3,3,4,4,5,5-Hexafluordihydro-2*H*-pyran-2,6(3*H*)-dion (2.0 ml, 15.0 mmol) versetzt, anschließend mit Acetonitril (20 ml) versetzt und 3 h bei 50°C gerührt, dann über Nacht bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde noch 4 h bei 90°C gerührt und nach Zugabe von 4Å-Molsieb wurde für weitere 4 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am

20

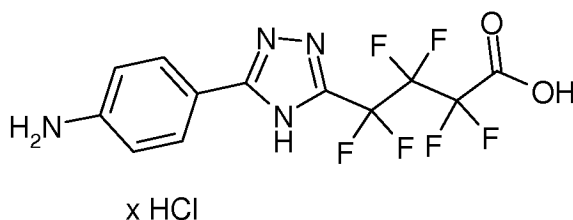
- 322 -

Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mit Wasser und Acetonitril verdünnt, über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoroessigsäure). Man erhielt 1.49 g (77% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.69$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 383$ $[M-H]^-$.

Beispiel 278A

4-[5-(4-Aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure-Hydrochlorid



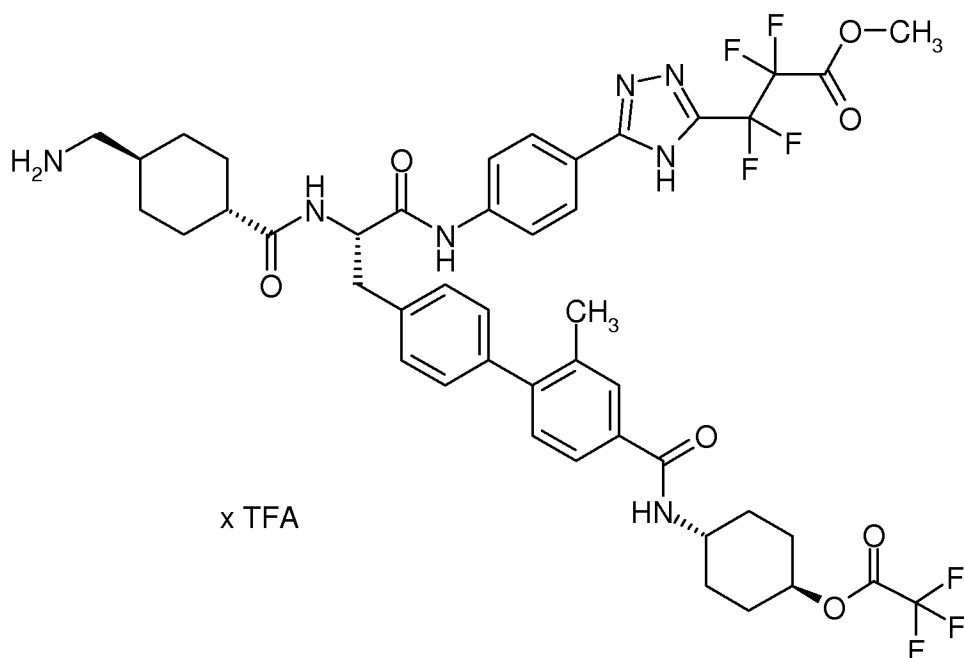
- 2,2,3,3,4,4-Hexafluor-4-[5-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]butansäure (4.21 g, 10.96 mmol) und Zinn(II)chloridhydrat (9.89 g, 43.8 mmol) wurden in Ethanol (70 ml) 1 h bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser zugegeben und mit festem Natriumcarbonat auf pH 8 eingestellt. Das Gemisch wurde von den Salzen filtriert und mit Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1N Salzsäure sauer gestellt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit Aceton und wenig Methanol gerührt und abgesaugt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 3.59 g (76% d. Th.) der Titelverbindung.
- 10
15

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.44$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 353$ $[M-H-HCl]^-$.

- 323 -

Beispiel 279A

Methyl-3-[5-(4-{{(2*S*)-2-({[*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(2'-methyl-4'-{{[*trans*-4-(2,2,2-trifluoroacetoxy)cyclohexyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat-Trifluoracetat (Enantiomer 1)



5

Methyl-3-[5-(4-{{(2*S*)-2-{{(trans-4-{{(tert-butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino}-3-{4'-[(trans-4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat (Enantiomer 1) (3.60 g, 3.43 mmol) wurde in 36.00 ml Trifluoressigsäure gegeben und die Lösung bei RT über Nacht gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingeengt, der Rückstand mit 100 ml Diethylether verrührt, abfiltriert, dreimal mit je 50 ml Diethylether nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 3.21 g (85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

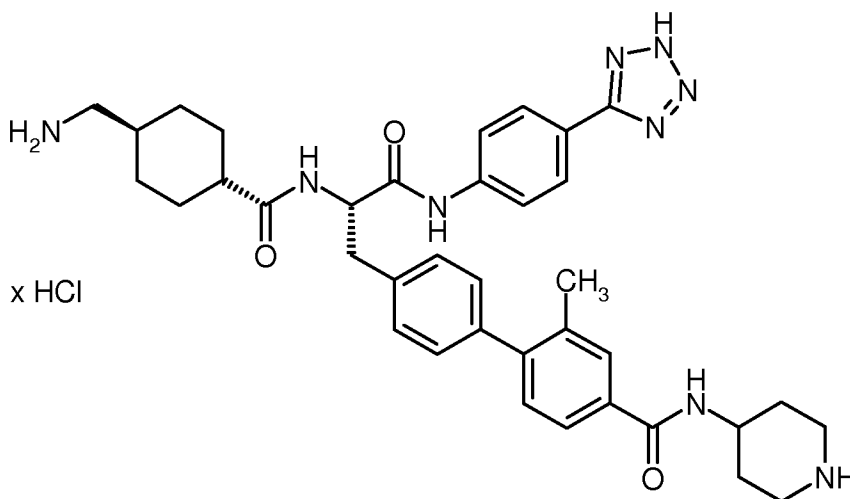
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 15.18 (br. s., 1H), 10.42 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.83-7.54 (m, 7H), 7.38 (d, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.81-1.38 (m, 9H), 1.35-1.12 (m, 2H), 1.00-0.84 (m, 2H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.89 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 932 [M-H-C₂HF₃O₂]⁻.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung aus 79 mg (81 μ mol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 3 ml Dioxan wurden 0.3 ml (1.2 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 63 mg (99% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

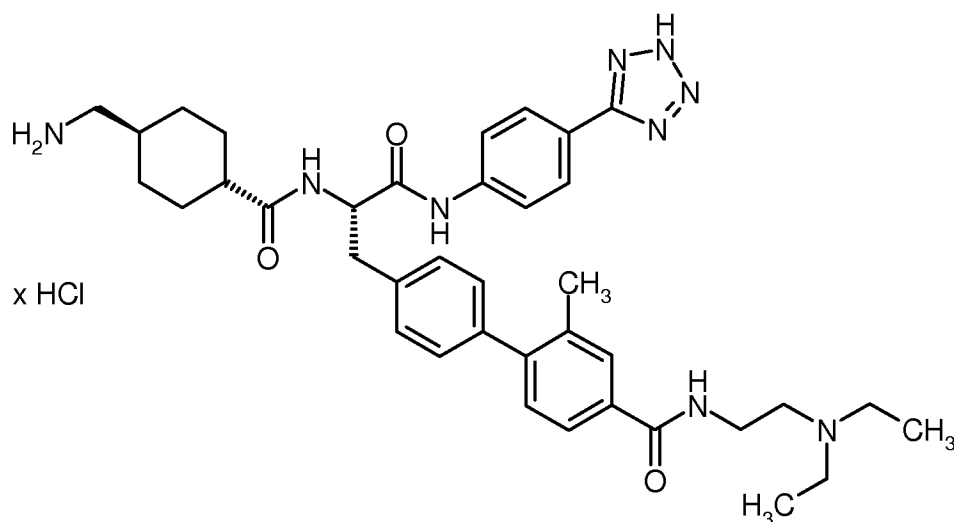
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83-1.00 (m, 2H), 1.11-1.35 (m, 2H), 1.40-1.63 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 5H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.89-3.08 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.69-7.91 (m, 7H), 8.02 (d, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.64-8.87 (m, 2H), 10.55 (s, 1H), 16.8 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.52$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 622$ [M-H-HCl].

Beispiel 2

20 4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

- 325 -



Zu einer Lösung aus 70 mg (78 μ mol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(*2S*)-3-(4'-{[2-(diethylamino)ethyl]-carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoracetat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.3 ml (1.2 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 53 mg (87% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

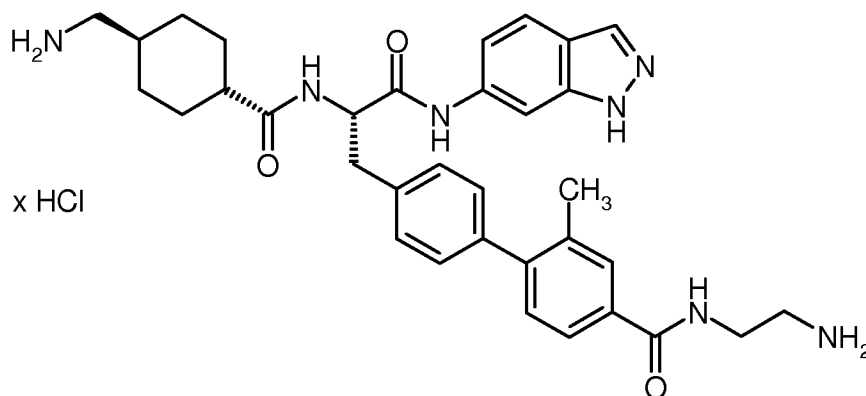
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.12-1.33 (m, 8H), 1.40-1.62 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 2.99-3.27 (m, 7H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.74-7.87 (m, 7H), 8.02 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 10.0 (bs, 1H), 10.54 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.63 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 678 $[\text{M-H-HCl}]^-$.

Beispiel 3

N-(2-Aminoethyl)-4'-[(*2S*)-2-({[*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

- 326 -



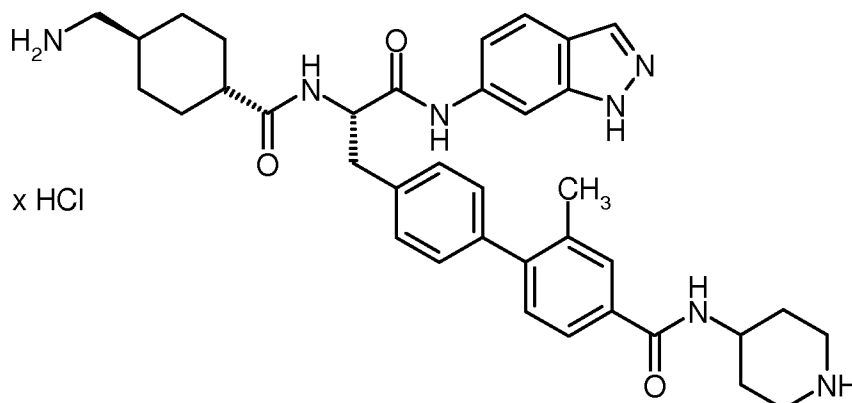
Zu einer Lösung aus 76 mg (84 μ mol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(*2S*)-3-[4'-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]ethyl}carbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbonyl)cyclohexyl)methyl]carbamid-*tert*-butylacetat in 3 ml Dioxan wurden 0.32 ml (1.25 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 97 mg (87% d. Th., 91% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.85-1.00 (m, 2H), 1.10-1.33 (m, 2H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 3H), 2.11-2.27 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.90-3.04 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.46-3.60 (m, 2H), 4.71-4.80 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.70-7.90 (m, 5H), 7.91-8.10 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.73 (t, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.9 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.60 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 594 $[\text{M-H-HCl}]^-$.

Beispiel 4

4'-[(*2S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 327 -

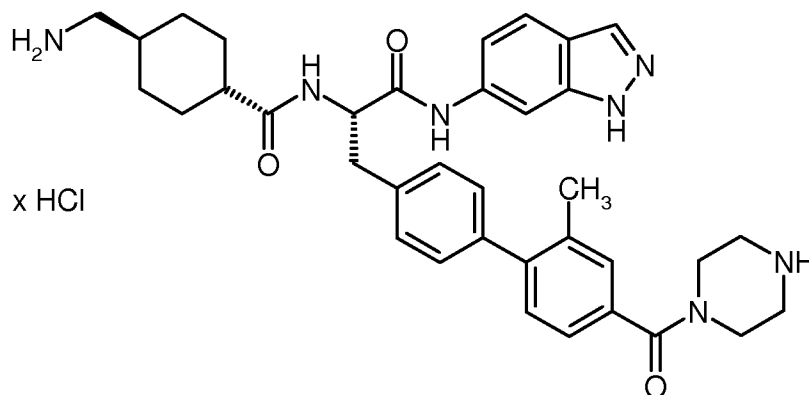
Zu einer Lösung aus 84 mg (88 μ mol) *tert*-Butyl-4-(((4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat-Trifluoracetat in 3 ml Dioxan wurden 0.33 ml (1.33 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 72 mg (quant.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.10-1.33 (m, 2H), 1.40-1.61 (m, 2H), 1.67-1.85 (m, 5H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.92-3.08 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.26-3.38 (m, 2H), 4.01-4.14 (m, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81-7.95 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.73-8.90 (m, 2H), 10.37 (s, 1H), 12.9 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 634 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 5

trans-4-(Aminomethyl)-*N*-{(2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-[2'-methyl-4'-(piperazin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}cyclohexancarboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Lösung aus 98 mg (105 μ mol) *tert*-Butyl-4-(((4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl)piperazin-1-carboxylat-Trifluoracetat in 3 ml Dioxan wurden 0.39 ml (1.57 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 73 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

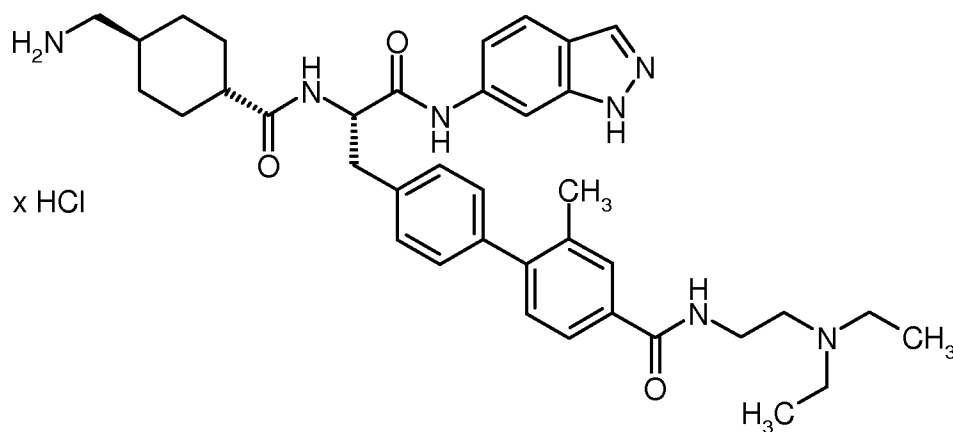
- 328 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-1.00 (m, 2H), 1.10-1.34 (m, 2H), 1.40-1.61 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 3H), 2.11-2.26 (m, 4H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H), 3.03-3.25 (m, 5H), 3.55-3.90 (m, 4H), 4.73-4.81 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.75-7.95 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.4 (bs, 2H), 10.37 (s, 1H), 12.9 (s, 1H).

5 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 620 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 6

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



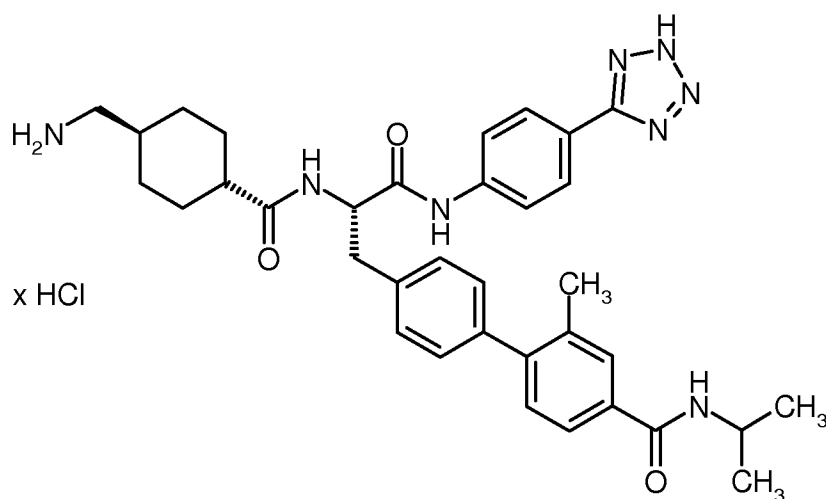
10 Zu einer Lösung aus 57 mg (66 μmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{2-(diethylamino)ethyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamid-Trifluoracetat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.25 ml (0.99 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum
15 getrocknet. Es wurden 45 mg (92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-1.00 (m, 2H), 1.11-1.34 (m, 8H), 1.42-1.62 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 3H), 2.11-2.26 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.10-3.27 (m, 6H), 3.62-3.68 (m, 2H), 4.72-4.82 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.75-7.94 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.92 (t, 1H), 10.2 (bs, 1H), 10.38 (s, 1H),
20 12.9 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 650 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 7

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



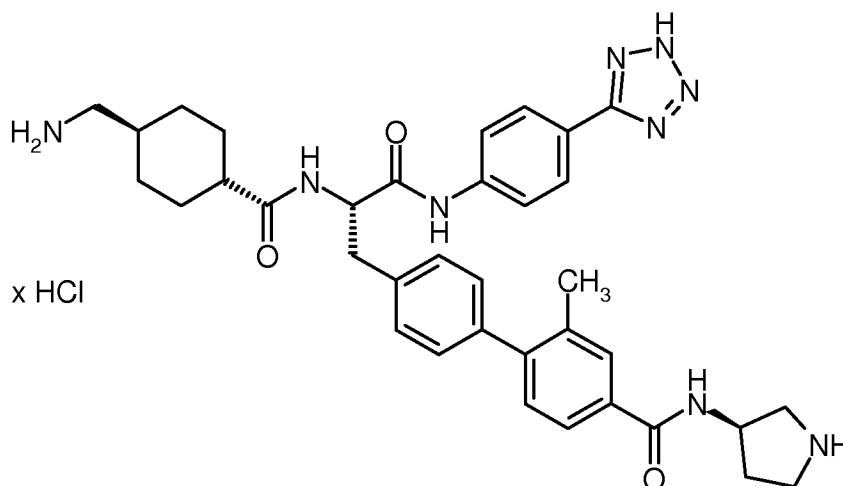
- 5 Zu einer Lösung aus 45 mg (54 μ mol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[2-(diethylamino)ethyl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2.0 ml Dioxan wurden 0.20 ml (0.81 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über 48 h bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es
- 10 wurden 38 mg (91% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-0.98 (m, 2H), 1.10-1.35 (m, 8H), 1.40-1.62 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 2.11-2.26 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.66-7.87 (m, 6H), 8.02 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.53 (s, 1H).

- 15 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.77 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 621 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 8

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



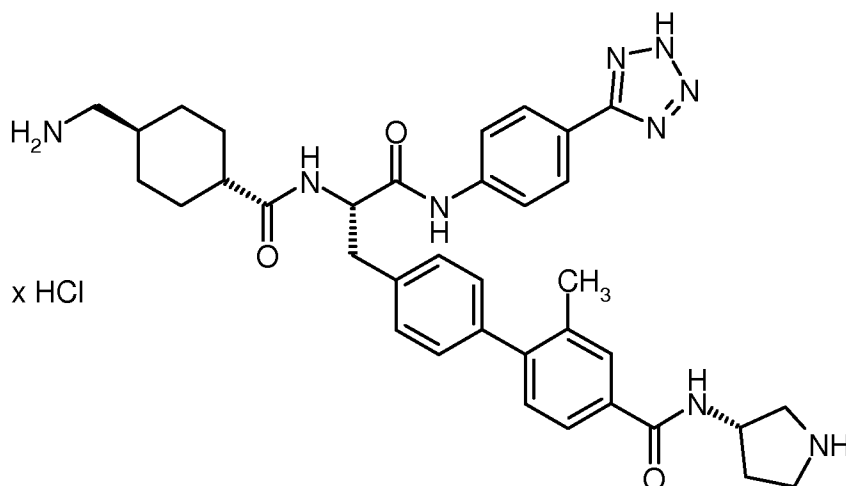
- 5 Zu einer Lösung aus 58 mg (60 μ mol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.23 ml (0.90 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über 48 h bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 44 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.12-1.35 (m, 2H), 1.42-1.64 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.11-2.28 (m, 5H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.09-3.34 (m, 4H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.72-7.87 (m, 6H), 8.02 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 10.54 (s, 1H), 16.8 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.60 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 648 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 9

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



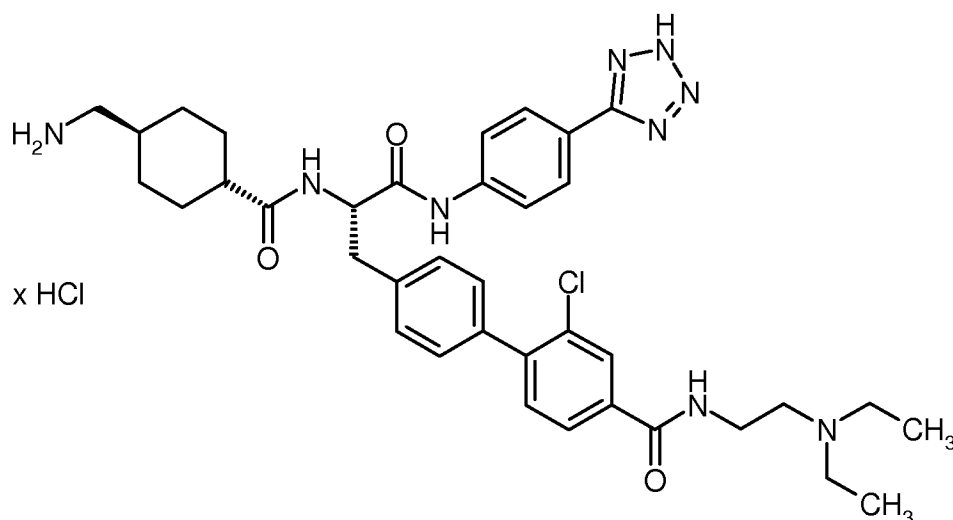
- 5 Zu einer Lösung aus 56 mg (58 μ mol) *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclo-hexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.22 ml (0.87 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über 48 h bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 43 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.12-1.35 (m, 2H), 1.42-1.64 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.11-2.28 (m, 5H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.09-3.34 (m, 4H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.72-7.87 (m, 6H), 8.02 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 10.54 (s, 1H), 16.8 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.63 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 648 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 10

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-chlor-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



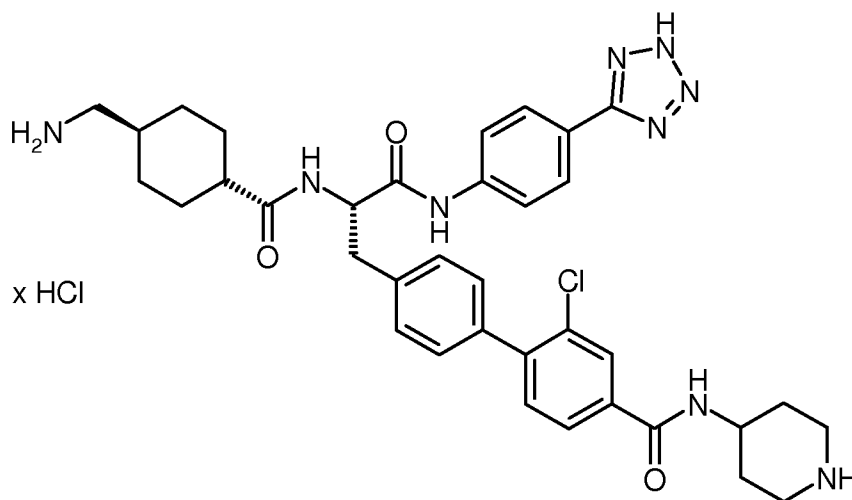
- 5 Zu einer Lösung aus 72 mg (79 μ mol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(2'-chlor-4'-{[2-(diethylamino)ethyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.30 ml (1.18 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am
- 10 Hochvakuum getrocknet. Es wurden 61 mg (94% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.85-1.00 (m, 2H), 1.13-1.34 (m, 8H), 1.42-1.64 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H), 3.12-3.29 (m, 7H), 3.62-3.69 (m, 2H), 4.72-4.80 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.75-7.88 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.08 (t, 1H), 10.1 (bs, 1H), 10.58 (s, 1H).

- 15 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.60 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 698 $[\text{M-H-HCl}]^-$.

Beispiel 11

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Zu einer Lösung aus 65 mg (65 μ mol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.24 ml (0.98 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril
- 10 nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 54 mg (quant.) der Titelverbindung erhalten.

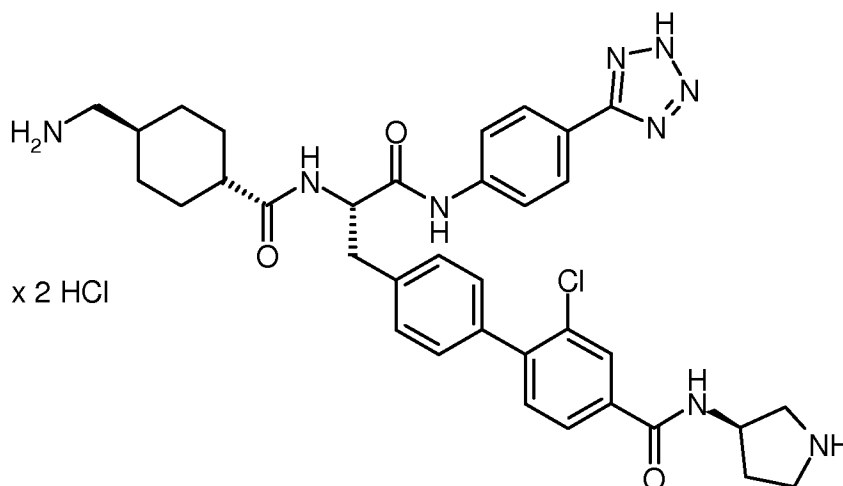
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-0.98 (m, 2H), 1.14-1.33 (m, 2H), 1.40-1.65 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.90-3.09 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.23-3.50 (m, 4H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.32-7.49 (m, 5H), 7.70-7.87 (m, 5H), 7.88 (d, 1H), 7.96-8.05 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.60-8.82 (m, 3H), 10.56 (s, 1H), 16.8 (bs, 1H).

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 682 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 12

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-*N*-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Zu einer Lösung aus 87 mg (88 μ mol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.33 ml (1.33 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril
- 10 nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 70 mg (99% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

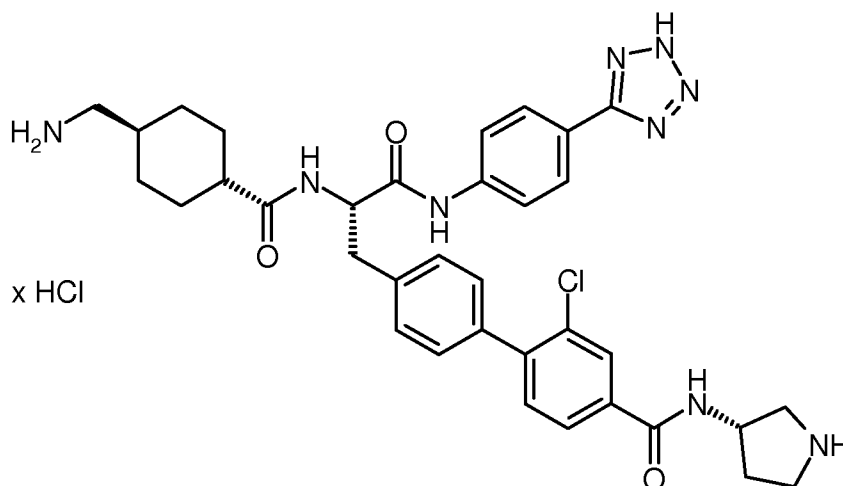
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-1.00 (m, 2H), 1.13-1.35 (m, 2H), 1.40-1.65 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.10-3.32 (m, 3H), 3.32-3.53 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 7.32-7.52 (m, 5H), 7.70-7.87 (m, 4H), 7.92 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 10.57 (s, 1H).

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 668 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 13

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



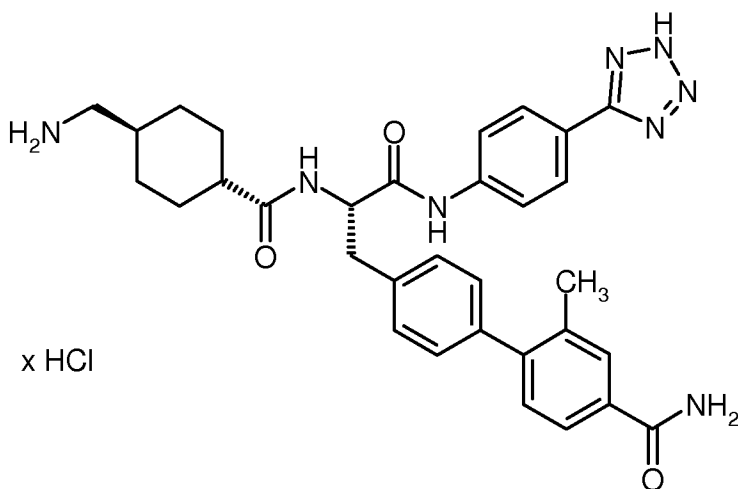
- 5 Zu einer Lösung aus 85 mg (86 μ mol) *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.32 ml (1.30 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril
10 nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 66 mg (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.85-1.00 (m, 2H), 1.13-1.35 (m, 2H), 1.40-1.65 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.10-3.32 (m, 3H), 3.32-3.53 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 7.32-7.52 (m, 5H), 7.70-7.87 (m, 4H), 7.92 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H), 9.3 (bs, 1H), 10.57 (s, 1H).
15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 668 $[\text{M-H-HCl}]^-$.

Beispiel 14

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 50 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-carbamoyl-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}-cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.28 ml (1.10 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA
- 10 (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde in etwas Wasser/Methanol/Trifluoressigsäure gelöst und nochmals mittels präparativer HPLC getrennt (Säule: Sunfire C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Laufmittel: Wasser/Acetonitril/Trifluoressigsäure 69.95:30:0.05; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit etwas 4M
- 15 Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach lyophilisieren über Nacht erhielt man von der Titelverbindung 12 mg (24% d. Th., 97% Reinheit) sowie 6 mg (9% d. Th., 69% Reinheit).

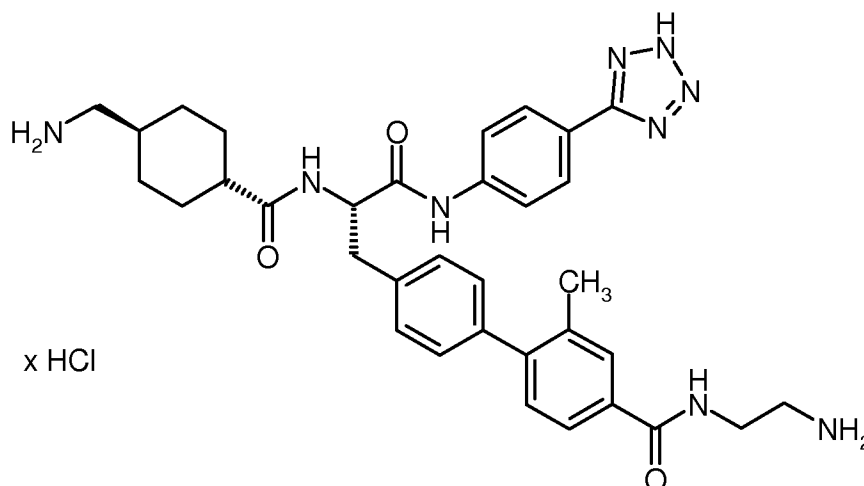
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.10-1.34 (m, 2H), 1.40-1.62 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 2.05-2.27 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.71-4.80

20 (m, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H), 7.65-7.85 (m, 7H), 7.92-8.04 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 10.50 (s, 1H), 16.8 (bs, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 579 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 15

N-(2-Aminoethyl)-4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

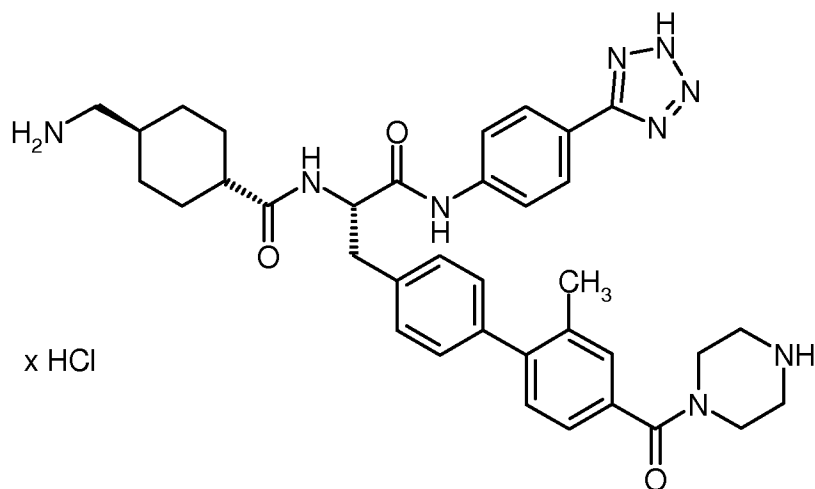


- 5 Eine Lösung von 93 mg (0.10 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-3-[4'-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}carbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl)cyclohexyl)methyl]carbamate in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.37 ml (1.49 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 1.5 d bei RT gerührt. Nach der Zugabe 0.37 ml (1.49 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan wurde weitere 2 d bei
- 10 RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.5 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 51 mg (71% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.12-1.36 (m, 2H), 1.43-1.63 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.44-3.56, 3.63-3.72 (m, m, 5H), 4.70-4.77 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.80-7.92 (m, 5H), 7.96-8.10 (m, 4H), 8.31 (d, 1H), 8.74 (t, 1H), 10.59 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 622 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 16

trans-4-(Aminomethyl)-*N*-[(2*S*)-3-[2'-methyl-4'-(piperazin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]cyclohexancarboxamid-Hydrochlorid



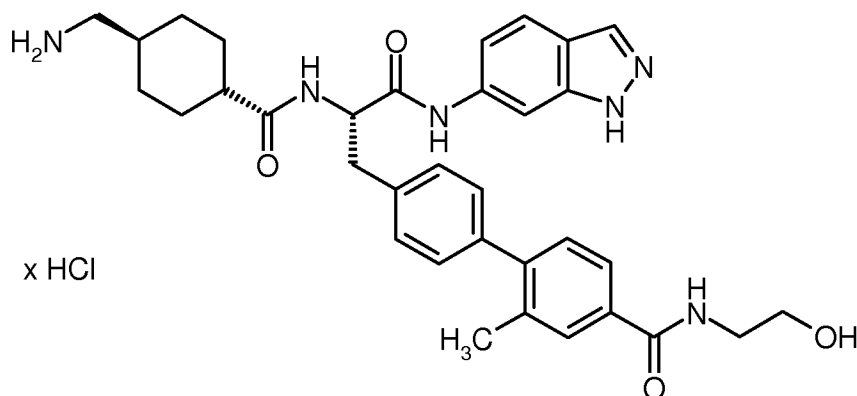
- 5 Eine Lösung von 92 mg (0.10 mmol) *tert*-Butyl-4-({4'-[(2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-butoxycarbonyl)-amino)methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl}carbonyl)piperazin-1-carboxylat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.36 ml (1.44 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel:
- 10 Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit etwas 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 65 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.86-1.01 (m, 2H), 1.13-1.34 (m, 2H), 1.42-1.63 (m, 2H),
- 15 1.70-1.83 (m, 3H), 2.11-2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.08-3.22 (m, 3H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.4-4.1 (m, 5H), 4.70-4.77 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.78-7.92 (m, 5H), 8.02 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 9.3 (bs, 1H), 10.58 (s, 1H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.57 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 648 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 17

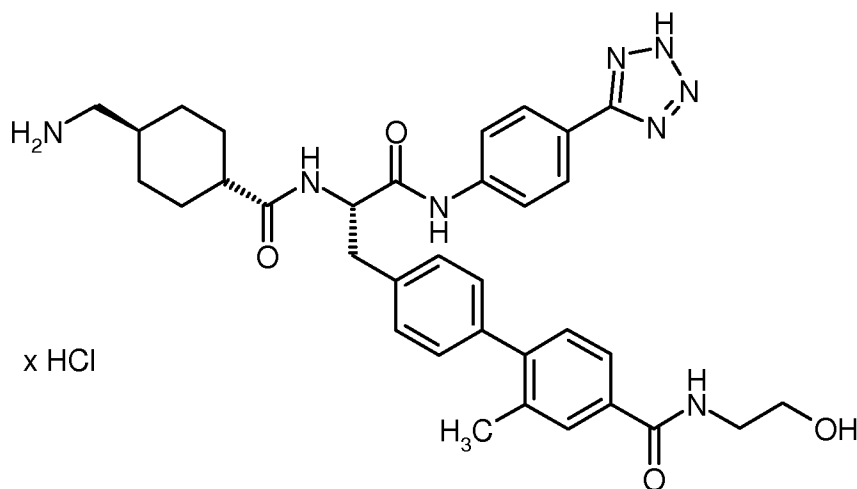
4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 99 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-3-{4'-[(2-*tert*-butoxyethyl)carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.43 ml (1.71 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 5.5 d bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit etwas etwas Acetonitril nachgewaschen und am
- 10 Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Methanol aufgenommen und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.5 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 43 mg (51% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.01 (m, 2 H), 1.08 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.62 (m, 2 H), 1.66 - 1.83 (m, 3 H), 2.22 (m, 4 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 3.28 - 3.38 (m, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 4.71 - 4.83 (m, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.63 - 7.75 (m, 2 H), 7.76 - 7.93 (m, 4 H), 7.98 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.40 - 8.49 (m, 1 H), 10.36 (m, 1 H), 12.9 (bs, 1 H).
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 595 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 18

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



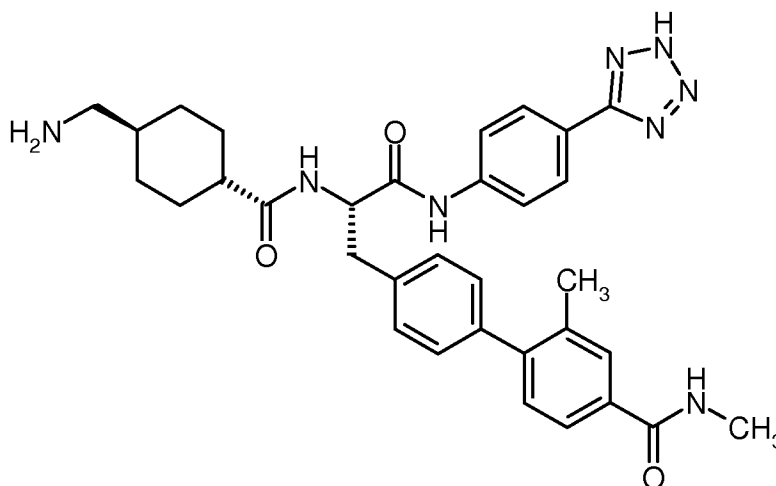
- 5 Eine Lösung von 81 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(2-*tert*-butoxyethyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.34 ml (1.36 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 3.5 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mittels präpa-
- 10 rativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.5 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 50 mg (71% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.09 - 1.35 (m, 2 H), 1.40 - 1.63 (m, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 3 H), 2.10 - 2.29 (m, 4 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.08-3.19 (m, 1 H), 3.28 - 3.37, 3.43-3.56, 3.64 - 3.74 (m, 5 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 4 H), 7.40 (d, 2 H), 7.68 - 7.90 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.28 (d, 1 H), 8.40 - 8.48 (m, 1 H), 10.57 (s, 1 H).
- 15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 623 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 19

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*,2-dimethylbiphenyl-4-carboxamid

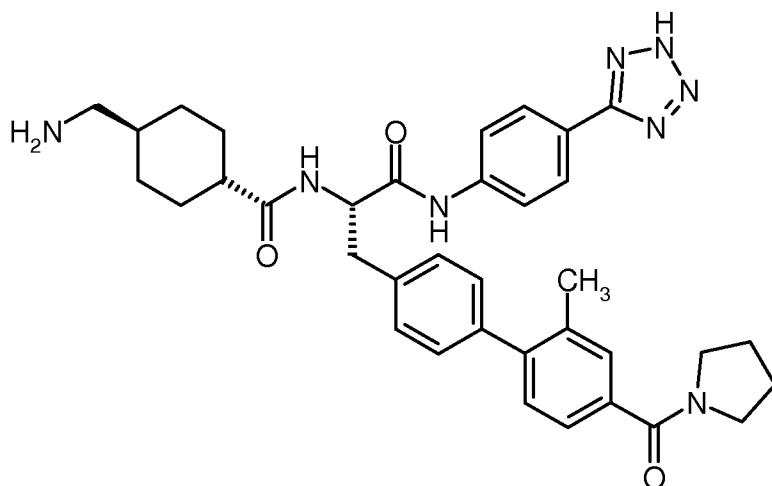


- 5 Eine Lösung von 72 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[2'-methyl-4'-(methylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]-carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.33 ml (1.34 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 2.5 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in etwas Wasser/Methanol/Trifluoressigsäure
- 10 gelöst und mittels präparativer HPLC getrennt (Säule: Shield RP18, 5 μ m, 100 mm x 19 mm; Laufmittel: Wasser/Acetonitril/2%ige Ammoniak-Lösung 90:5:5, 0-8.5 min; Wasser/Acetonitril/2%ige Ammoniak-Lösung 59:36:5, 8.5-8.6 min; Wasser/Acetonitril/2%ige Ammoniak-Lösung 90:5:5, 8.6-10 min; Fluss: 40 ml/min; Temperatur: RT). Die produkthaltigen Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer eingengt. Nach lyophilisieren über Nacht erhielt man
- 15 von der Titelverbindung 8 mg (12% d. Th., 84% Reinheit).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 593 [M-H]⁻.

Beispiel 20

trans-4-(Aminomethyl)-*N*-[(2*S*)-3-[2'-methyl-4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]cyclohexancarboxamid

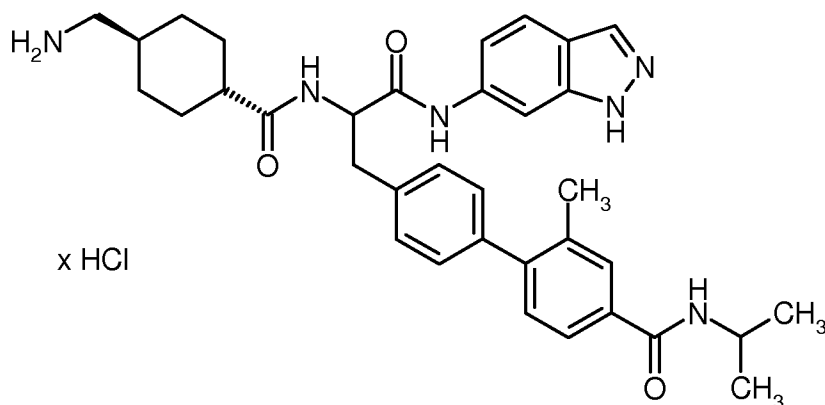


- 5 Eine Lösung von 43 mg (0.05 mmol, 50% Reinheit) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[2'-methyl-4'-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.19 ml (0.76 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in etwas Methanol/Acetonitril gelöst
- 10 und mittels präparativer HPLC getrennt (Säule: Shield RP18, 5 µm, 100 mm x 19 mm; Laufmittel: Wasser/Acetonitril/2%ige wässrige Ammoniak-Lösung 90:5:5, 0-1 min; Acetonitril/2%ige wässrige Ammoniak-Lösung 0:95:5, 1-13.1 min; Wasser/Acetonitril/2%ige wässrige Ammoniak-Lösung 90:5:5, 13.1-15 min; Fluss: 40 ml/min; Temperatur: RT; UV-Detektion: 210 nm). Die produkthaltigen Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach lyophilisieren über
- 15 Nacht erhielt man von der Titelverbindung 4 mg (12% d. Th.).

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.71$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 633$ [M-H]⁻.

Beispiel 21

4'-[(2*R,S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid (Enantiomerengemisch)



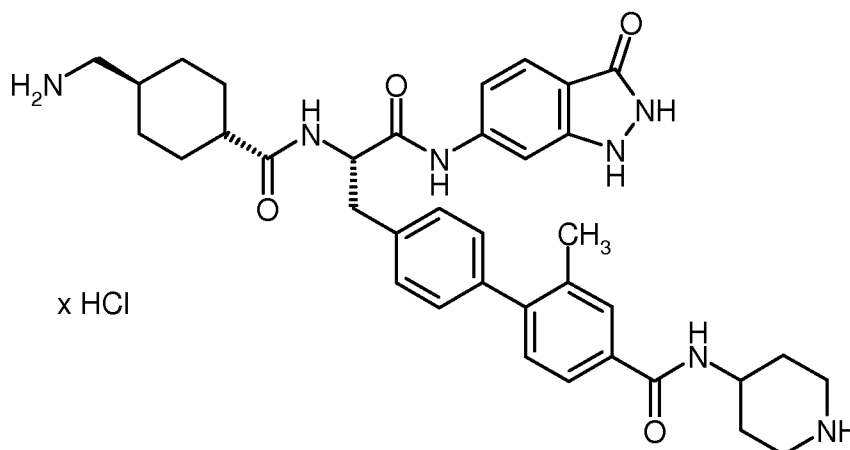
- 5 Eine Lösung von 92 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-{{[*trans*-4-({(2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl}-carbamoyl}-Trifluoracetat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.43 ml (1.71 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 73 mg (96% d. Th.) der
- 10 Titelverbindung. Durch analytische HPLC an chiraler Säule wurde festgestellt, dass es sich um ein Enantiomerengemisch handelt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.00 (m, 2 H), 1.08 - 1.35 (m, 8 H), 1.40 - 1.62 (m, 2 H), 1.67 - 1.82 (m, 3 H), 2.09 - 2.28 (m, 4 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 4.04 - 4.17 (m, 1 H), 4.72 - 4.82 (m, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.18-7.31 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.63 - 7.73 (m, 2 H), 7.73 - 7.89 (m, 4 H), 7.98 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 12.9 (bs, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.79 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 593 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 22

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 107 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-4-{[(4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-carboxylat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.42 ml (1.66 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am
- 10 Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 81 mg (quant.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 2 H), 1.39 - 1.62 (m, 2 H), 1.65 - 1.85 (m, 5 H), 1.90 - 2.02 (m, 2 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.86 - 3.13 (m, 4 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.67-7.90 (m, 5 H), 8.21 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.65 - 8.87 (m, 2 H), 10.04 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

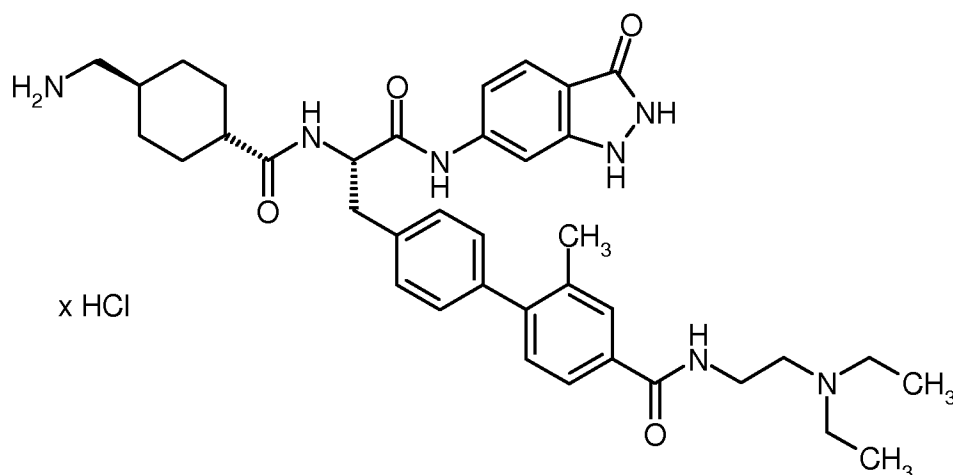
15

LC-MS (Methode 2): *R*_t = 1.35 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 650 [M-H-HCl]⁻.

- 345 -

Beispiel 23

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

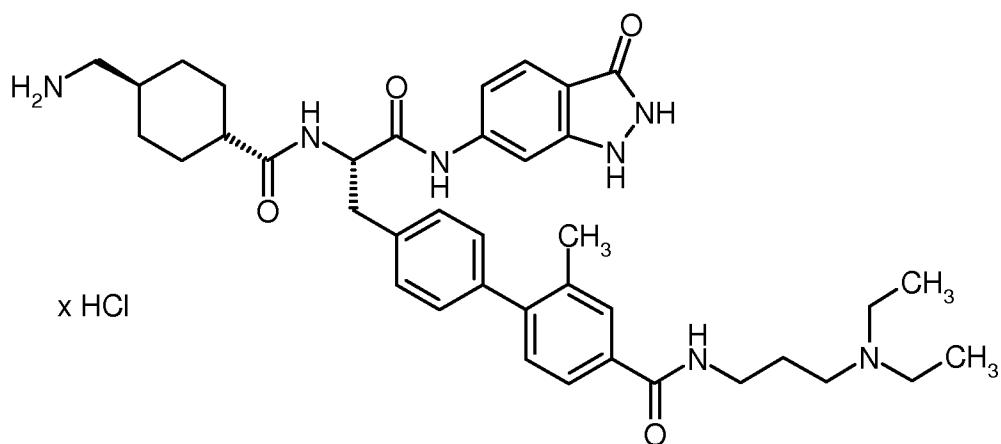
Eine Lösung von 57 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-1-[(*trans*-4-({(2*S*)-3-(4'-[2-(diethylamino)ethyl]-carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl)carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.24 ml (0.97 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der
10 Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 36 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 0.99 (m, 2 H), 1.10 - 1.35 (m, 8 H), 1.39 - 1.62 (m, 2 H), 1.66 - 1.81 (m, 3 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 1 H), 3.14 - 3.28 (m, 6 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 6.83 (d, 1
15 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.69 - 7.88 (m, 5 H), 8.20 (d, 1 H), 8.83 - 8.92 (m, 1 H), 9.90 (bs, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.38 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 666 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 24

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-*N*-[3-(diethylamino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

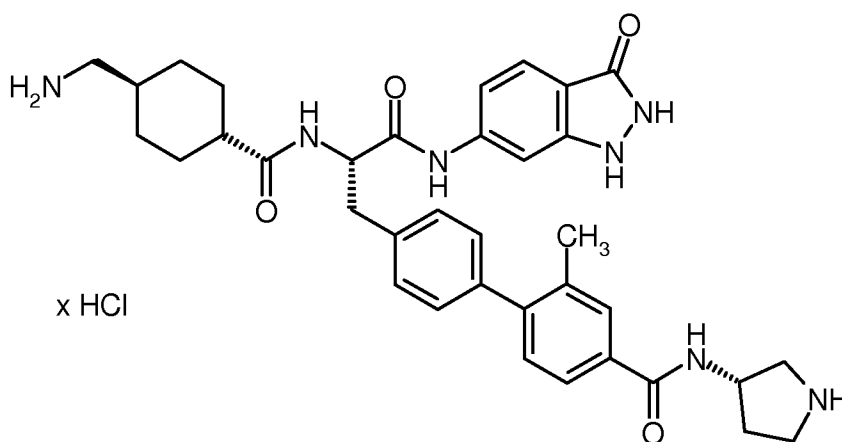
Eine Lösung von 41 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-3-(4'-{[3-(diethylamino)propyl]-carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl}carbamate-Trifluoracetat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.17 ml (0.69 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der
10 Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 26 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 0.99 (m, 2 H), 1.10 - 1.34 (m, 8 H), 1.39 - 1.62 (m, 2 H), 1.66 - 1.81 (m, 3 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 3.01-3.17 (m, 2 H), 3.29 - 3.39 (m, 2 H), 4.64 - 4.75 (m, 1 H), 6.84 (d, 1
15 H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.67 - 7.89 (m, 5 H), 8.21 (d, 1 H), 8.64 - 8.73 (m, 1 H), 9.9 (bs, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 2): R_t = 1.39 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 680 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 25

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methyl-*N*-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 48 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-(3*S*)-3-{[(4'-{(2*S*)-2-[(*trans*-4-{(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl)-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}pyrrolidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.19 ml (0.76 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 39 mg (quant.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.00 (m, 2 H), 1.08 - 1.35 (m, 2 H), 1.40 - 1.61 (m, 2 H), 1.65 - 1.82 (m, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 2.09 - 2.28 (m, 5 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 3.15 - 3.30 (m, 2 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.65 - 4.76 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.73 - 7.90 (m, 5 H), 8.20 (d, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 9.1 (bs, 1 H), 9.3 (bs, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

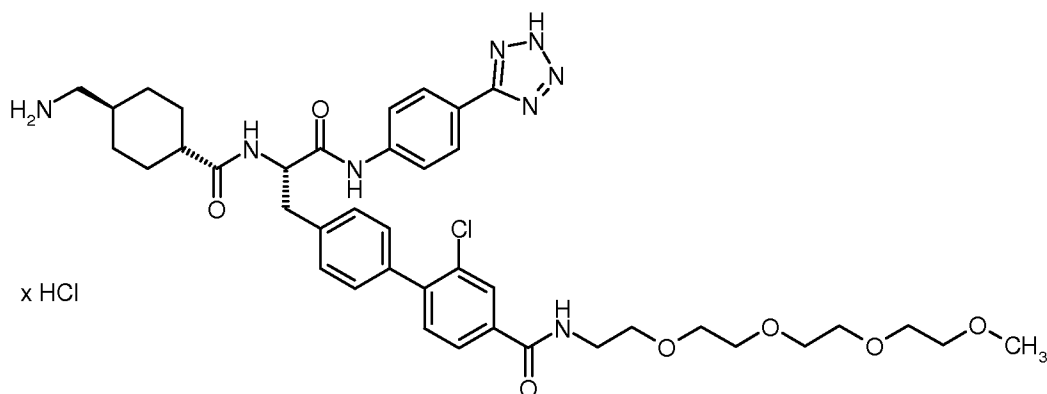
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.33 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 636 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 26

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-*N*-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

20

- 348 -



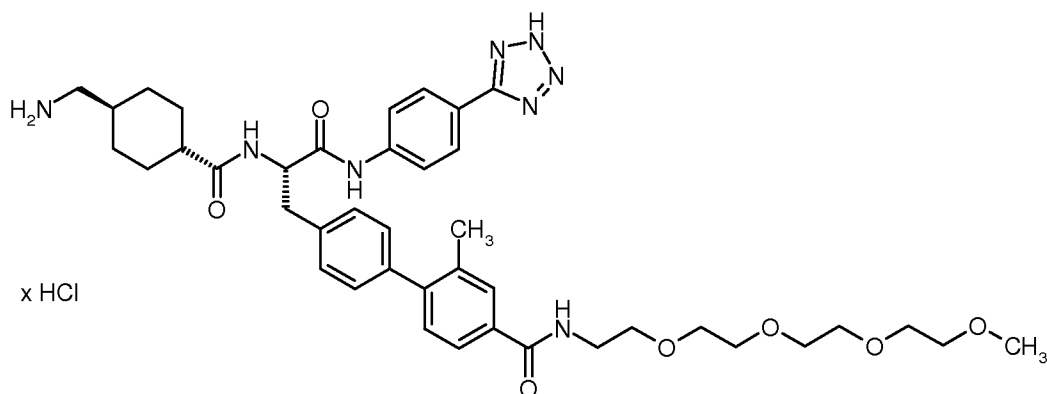
Eine Lösung von 76 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(*2S*)-3-[2'-chlor-4'-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate in 2.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.28 ml (1.13 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 63 mg (93% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 1.40 - 1.64 (m, 2 H), 1.67 - 1.83 (m, 3 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.90 - 3.02 (m, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.26 - 3.61 (m, 16 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 7.33 - 7.51 (m, 5 H), 7.67 - 7.92 (m, 6 H), 7.97 - 8.07 (m, 3 H), 8.29 (d, 1 H), 8.68 - 8.77 (m, 1 H), 10.56 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.74 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 789 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 27

4'-[(*2S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methyl-*N*-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

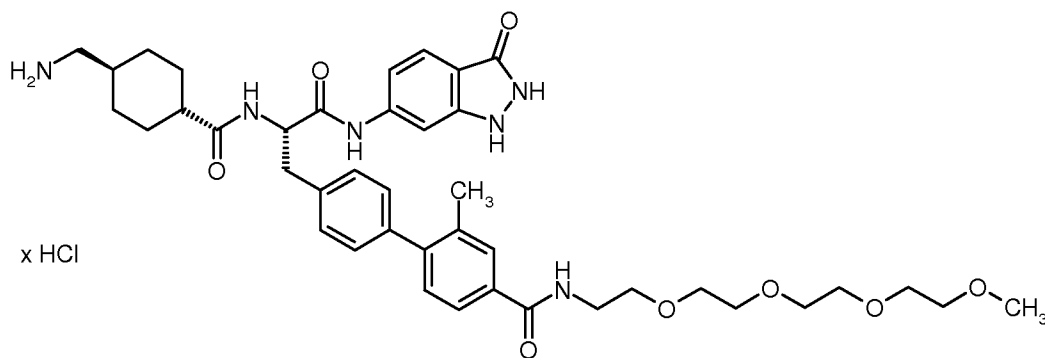


- 349 -

- Eine Lösung von 76 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[[*(2S)*-3-[2'-methyl-4'-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]-propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)-methyl]carbamate in 2.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.29 ml (1.16 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen, am Hochvakuum getrocknet und anschließend mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.1 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 40 mg (57% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 2 H), 1.40 - 1.62 (m, 2 H), 1.66 - 1.82 (m, 3 H), 2.10 - 2.25 (m, 4 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.36 - 3.59 (m, 16 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H), 7.40 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H), 7.67 - 7.89 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.28 (d, 1 H), 8.47 - 8.55 (m, 1 H), 10.55 (s, 1 H).
- LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.74 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 769 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 28

4'-[(*2S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl]-2-methyl-*N*-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



20

- Eine Lösung von 60 mg (0.06 mmol) *tert*-Butyl-[[*trans*-4-({(*2S*)-3-[2'-methyl-4'-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl]carbamate in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.23 ml (0.93 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 46 mg (86% d. Th.) der Titelverbindung.

25

- 350 -

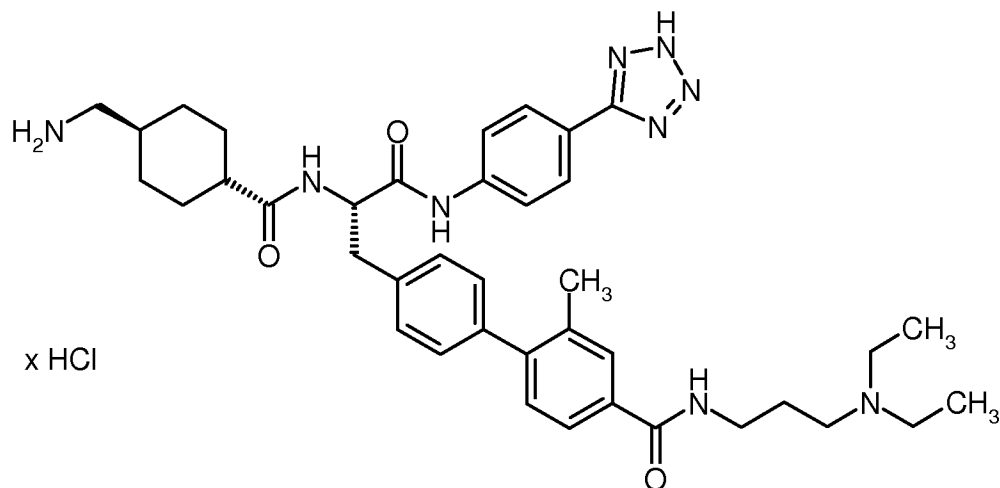
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 0.99 (m, 2 H), 1.08 - 1.34 (m, 2 H), 1.38 - 1.62 (m, 2 H), 1.63 - 1.83 (m, 3 H), 2.06 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.29 - 3.62 (m, 16 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 7.20 - 7.31 (m, 3 H), 7.34 - 7.47 (m, 3 H), 7.66 - 7.84 (m, 5 H), 8.18 (d, 1 H),
 5 8.47 - 8.55 (m, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.68 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 757 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 29

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-[3-(diethylamino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-

10 Hydrochlorid



Eine Lösung von 80 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[3-(diethylamino)propyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.33 ml
 15 (1.32 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 56 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung.

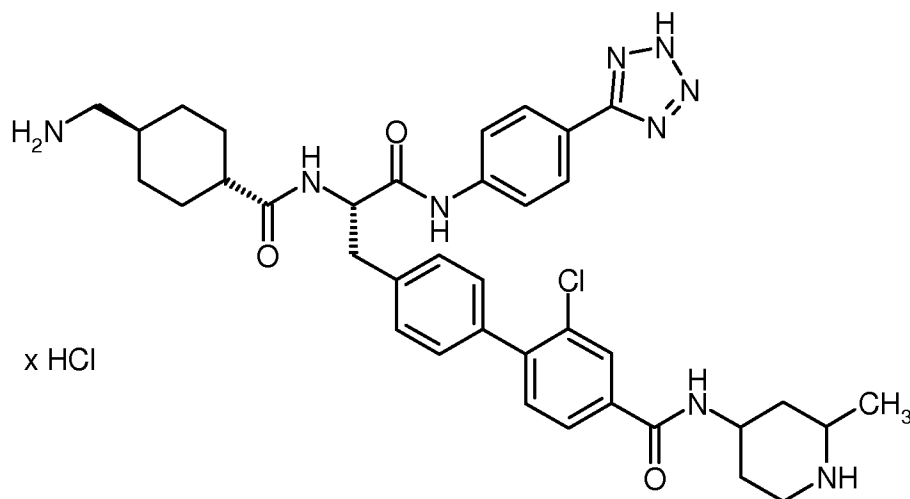
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 - 1.34 (m, 8 H), 1.41 - 1.63 (m, 2 H), 1.68 - 1.82 (m, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H), 2.11 - 2.26 (m, 4 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.91 - 3.01
 20 (m, 1 H), 3.03 - 3.19 (m, 7 H), 3.29 - 3.40 (m, 2 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.69 - 7.91 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.31 (d, 1 H), 8.64 - 8.73 (m, 1 H), 9.9 (br. s, 1 H), 10.56 (s, 1 H).

- 351 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.64$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 692$ $[M-H-HCl]^-$.

Beispiel 30

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-*N*-(2-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

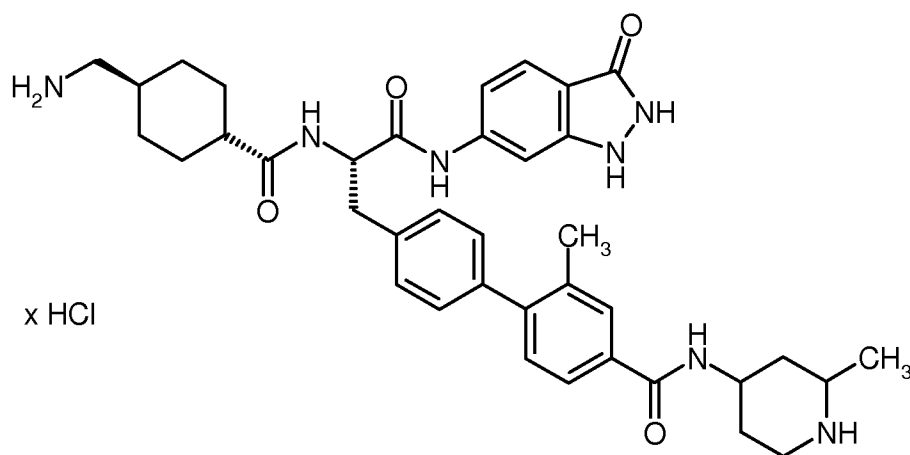
Eine Lösung von 67 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl]amino)methyl}cyclohexyl]-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]-2-methylpiperidin-1-carboxylat in 2.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.25 ml (0.99 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.1 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 43 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.84 - 1.02$ (m, 2 H), $1.08 - 1.36$ (m, 5 H), $1.40 - 1.65$ (m, 3 H), $1.65 - 1.84$ (m, 4 H), $1.88 - 2.07$ (m, 2 H), $2.09 - 2.21$ (m, 1 H), $2.59 - 2.68$ (m, 2 H), $2.89 - 3.08$ (m, 2 H), $3.10 - 3.21$ (m, 2 H), $3.22 - 3.36$ (m, 2 H), $4.69 - 4.82$ (m, 1 H), $7.29 - 7.51$ (m, 5 H), $7.72 - 7.95$ (m, 6 H), 8.03 (d, 3 H), $8.25 - 8.37$ (m, 1 H), $8.65 - 8.75$ (m, 1 H), $8.80 - 8.96$ (m, 1 H), $9.00 - 9.14$ (m, 1 H), 10.61 (s, 1 H)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.63$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 696$ $[M-H-HCl]^-$.

Beispiel 31

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-2-methyl-*N*-(2-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 48 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-4-{[(4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)-amino]propyl}-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}-2-methylpiperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.18 ml (0.74 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über
10 Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 38 mg (quant.) der Titelverbindung.

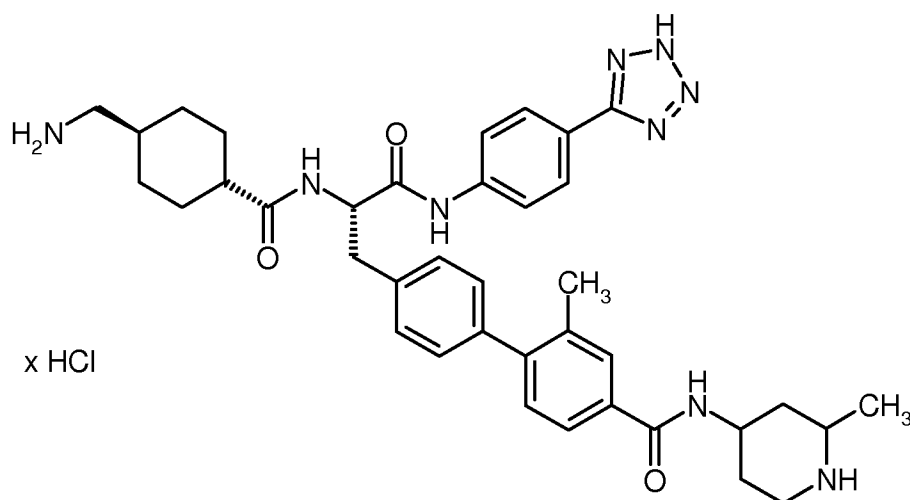
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 5 H), 1.39 - 1.62 (m, 3 H), 1.64 - 1.82 (m, 4 H), 1.85 - 2.06 (m, 2 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.85 - 3.13 (m, 3 H), 3.17 - 3.49 (m, 3 H), 4.02 - 4.15 (m, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 6.83 (d, 1
15 H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.69 - 7.93 (m, 5 H), 8.20 (d, 1 H), 8.51 (d1 H), 8.68 - 8.83 (m, 1 H), 8.94 - 9.06 (m, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 664 [M-H-Cl]⁻.

- 353 -

Beispiel 32

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-(2-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

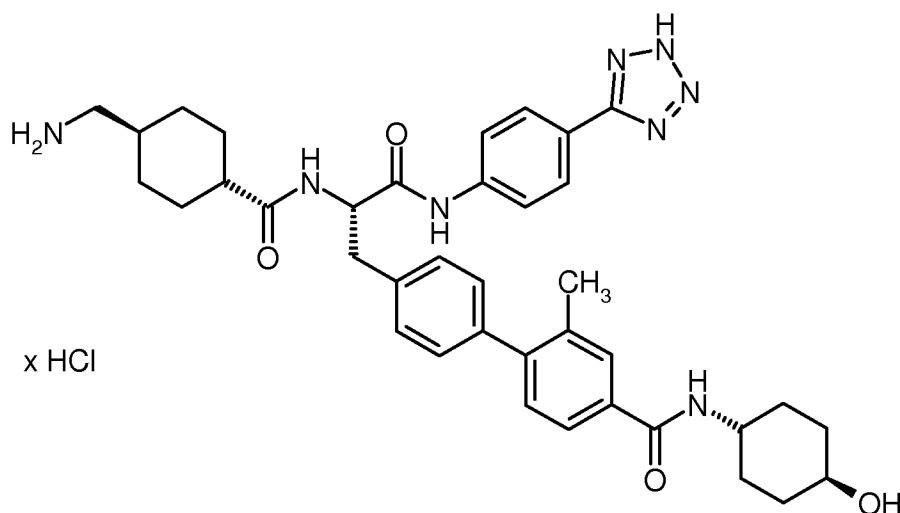
Eine Lösung von 53 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]-2-methylpiperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.20 ml (0.80 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.1 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 32 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 - 1.34 (m, 5 H), 1.39 - 1.63 (m, 3 H), 1.66 - 1.83 (m, 4 H), 1.86 - 2.08 (m, 3 H), 2.10 - 2.29 (m, 1 H), 2.89 - 3.19 (m, 3 H), 3.22 - 3.35 (m, 2 H), 4.01 - 4.15 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.68 - 7.92 (m, 6 H), 8.02 (d, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.67 - 8.81 (m, 1 H), 8.92 - 9.04 (m, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 676 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 33

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

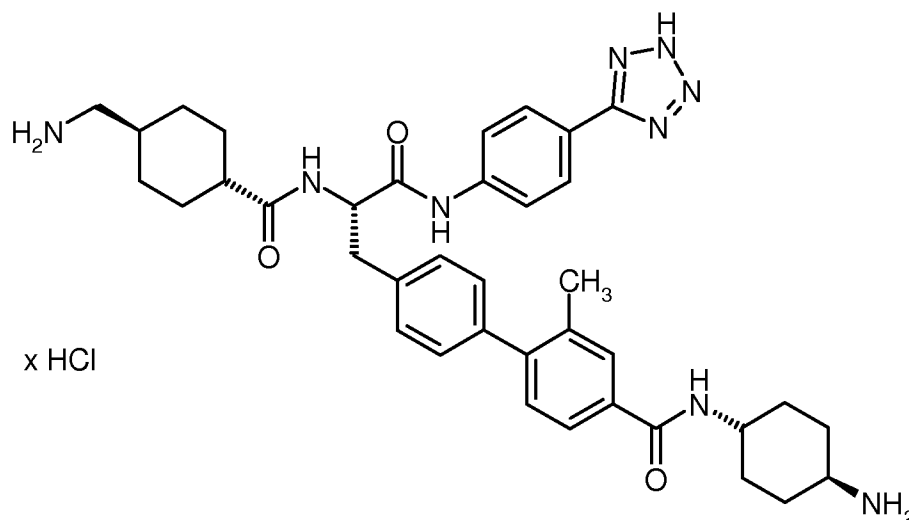
Eine Lösung von 38 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]-amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 1.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.16 ml (0.64 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 2.5 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.1 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 24 mg (71% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 0.99 (m, 2 H), 1.09 - 1.62 (m, 8 H), 1.66 - 1.90 (m, 7 H), 2.10 - 2.26 (m, 4 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.91 - 3.00 (m, 1 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 1 H), 3.64 - 3.79 (m, 2 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.69 (d, 1 H), 7.72 - 7.89 (m, 6 H), 8.02 (d, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 10.56 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 677 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 34

N-(*trans*-4-Aminocyclohexyl)-4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 48 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-3-[4'-({*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}carbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl)cyclohexyl)methyl]carbamate in 1.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.18 ml (0.73 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 5.5 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und direkt mittels präparativer HPLC getrennt
- 10 (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.1 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 19 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung.

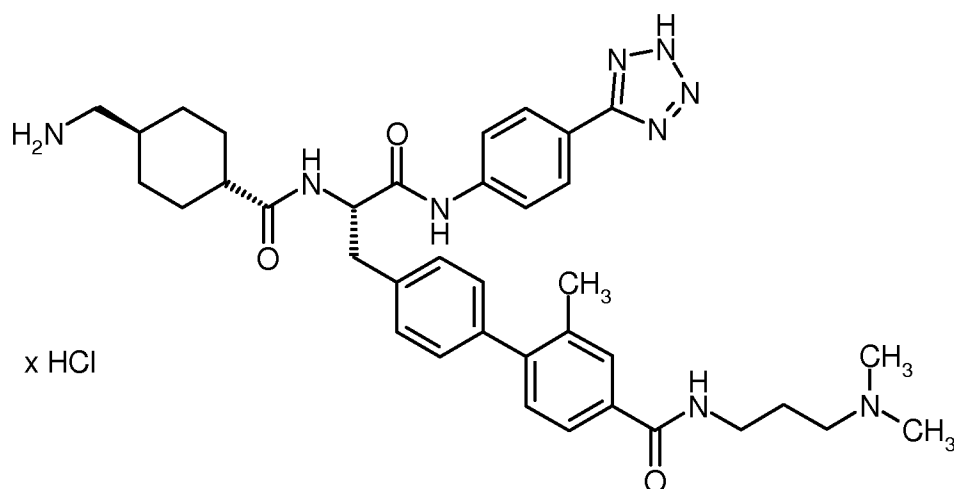
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.03 (m, 2 H), 1.11 - 1.52 (m, 7 H), 1.53 - 1.64 (m, 1
- 15 H), 1.66 - 1.82 (m, 3 H), 1.84 - 2.04 (m, 4 H), 2.09 - 2.28 (m, 4 H), 2.61 - 2.70 (m, 2 H), 2.84 - 3.19 (m, 4 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 3 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.57 - 7.93 (m, 10 H), 7.95 - 8.05 (m, 2 H), 8.20 - 8.33 (m, 2 H), 10.5 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 676 [M-H-HCl]⁻.

- 356 -

Beispiel 35

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

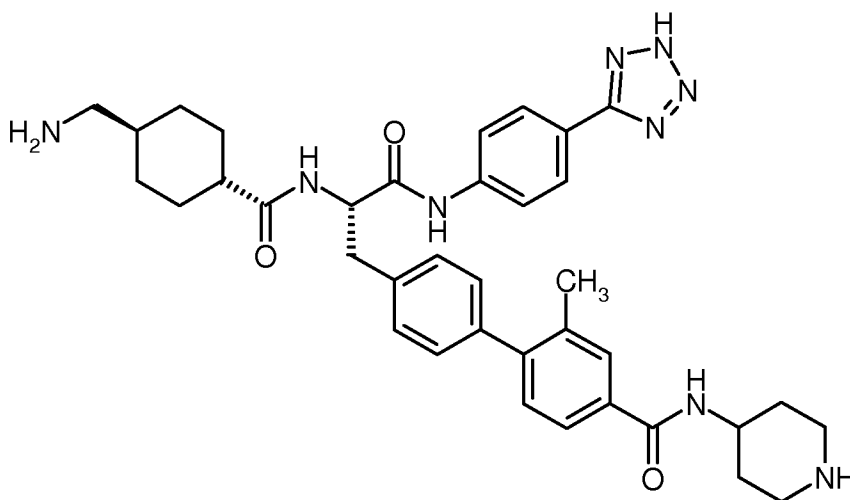
Eine Lösung von 82 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[3-(dimethylamino)propyl]-carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.35 ml (1.40 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 54 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.63 (m, 2 H), 1.68 - 1.83 (m, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H), 2.10 - 2.27 (m, 4 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.76 (d, 6 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.03 - 3.18 (m, 3 H), 3.22 - 3.44 (m, 2 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.68 - 7.91 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.31 (d, 1 H), 8.64 - 8.72 (m, 1 H), 10.0 (br. s, 1 H), 10.56 (s, 1 H), 16.8 (br. s, 1 H)

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.56 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 664 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 36

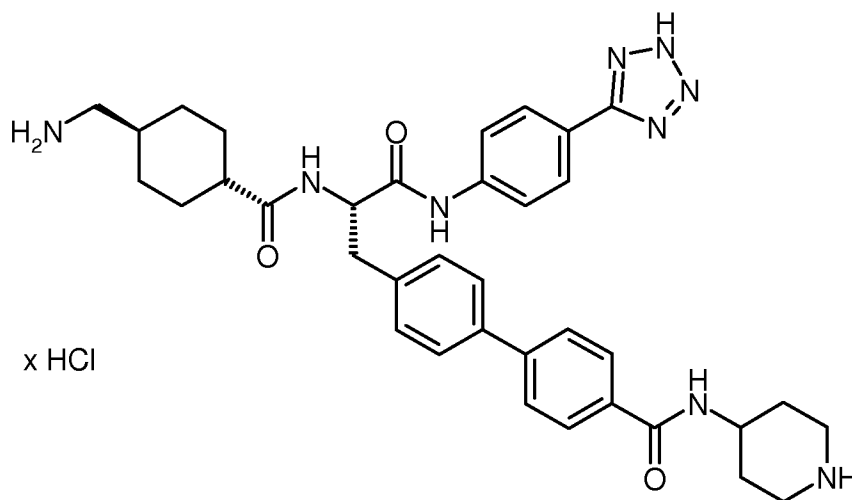
4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid



- 5 1.00 g 4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid wurden in 30 ml Methanol gelöst und portionsweise über Varian Mega Bond Elut PSA (10 g) Kartuschen filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 794 mg (87% d. Th.) der Titelverbindung
- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.80 - 0.97 (m, 2 H), 1.10 - 1.44 (m, 3 H), 1.45 - 1.62 (m, 3 H), 1.66 - 1.84 (m, 5 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 (d, 2 H), 2.62 - 2.72 (m, 2 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 3.01 - 3.15 (m, 3 H), 3.83 - 3.96 (m, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 10.12 (s, 1 H).
- 15 LC-MS (Methode 13): R_t = 1.30 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 663 [M-H]⁻.

Beispiel 37

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



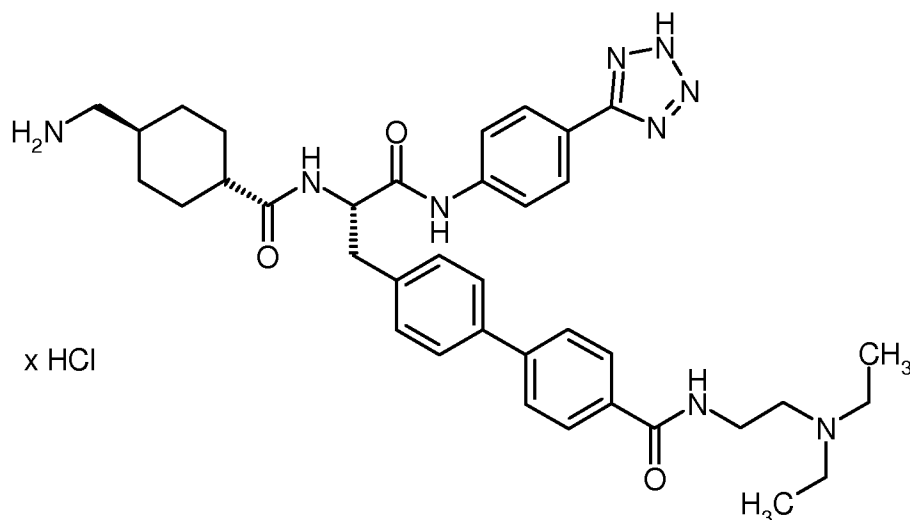
- 5 Eine Lösung von 71 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-biphenyl-4-yl}carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 4 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.28 ml (1.10 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.
- 10 Man erhielt 49 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.54 (m, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.69 - 1.86 (m, 5 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.90 - 3.08 (m, 3 H), 3.09 - 3.17 (m, 1 H), 3.25 - 3.36 (m, 3 H), 4.02 - 4.14 (m, 1 H), 4.67 - 4.77 (m, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.67 (d, 2 H), 7.75 (d, 2 H), 7.79 - 7.91 (m, 5 H), 7.95 (d, 2 H), 8.03 (d, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.71 - 8.91 (m, 2 H), 10.62 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 648 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 38

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-*N*-{2-[diethylamino]ethyl}biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 72 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-{(2-[diethylamino]ethyl)-carbamoyl}biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbamoyl}-cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoracetat in 4 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.31 ml (1.23 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 46 mg
- 10 (77% d. Th.) der Titelverbindung.

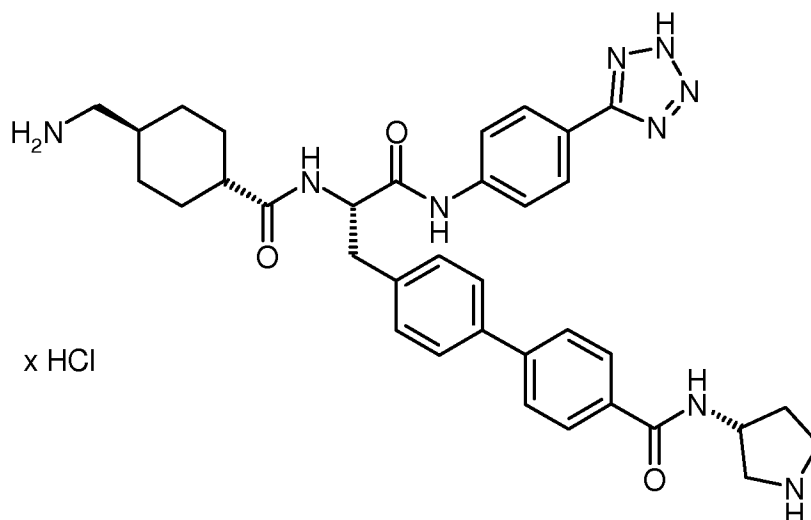
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.00 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 8 H), 1.40 - 1.53 (m, 1 H), 1.56 - 1.66 (m, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 3 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.89 - 3.01 (m, 1 H), 3.07 - 3.29 (m, 7 H), 3.61 - 3.71 (m, 2 H), 4.67 - 4.78 (m, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.68 (d, 2 H), 7.74 - 7.90 (m, 7 H), 7.95 - 8.07 (m, 4 H), 8.30 (d, 1 H), 8.91 - 9.00 (m, 1 H), 10.1 (br. s, 1 H),

15 10.60 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.63 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 664 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 39

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



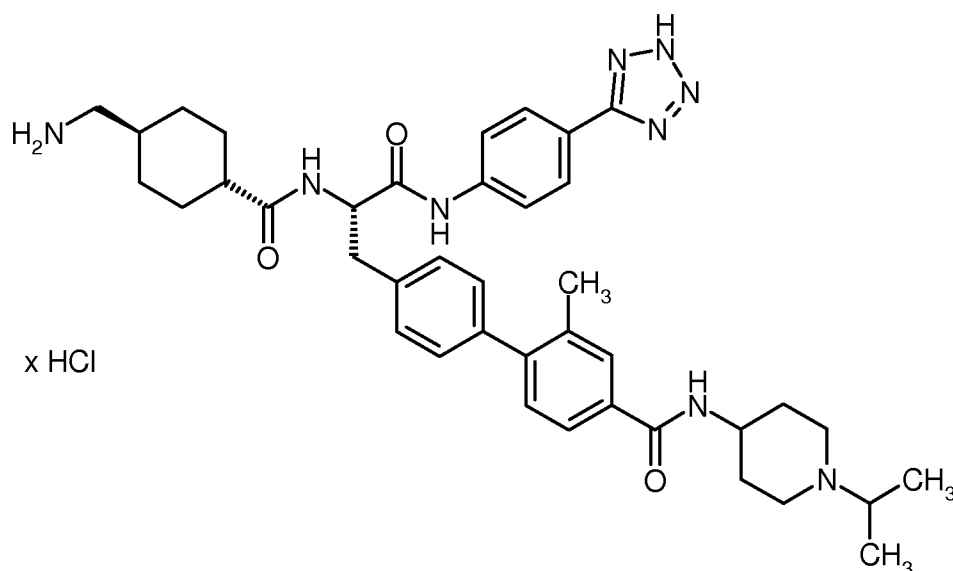
5 Eine Lösung von 81 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-
butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(4-(2*H*-tetrazol-5-
yl)phenyl)amino]propyl]biphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 4 ml 1,4-
Dioxan wurde mit 0.32 ml (1.29 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über
Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am
10 Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 57 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.00 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 2 H), 1.39 - 1.54 (m, 1 H), 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 1.69 - 1.83 (m, 3 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 2.10 - 2.26 (m, 2 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 3.17 - 3.31 (m, 2 H), 3.32 - 3.50 (m, 2 H), 4.52 - 4.63 (m, 1 H), 4.68 - 4.78 (m, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.68 (d, 2 H), 7.73 - 7.91 (m, 7 H), 7.95 - 8.07 (m, 4 H), 8.29 (d1 H), 8.80 (d, 1 H), 9.1 (br. s, 1 H), 9.3 (br. s, 1 H), 10.61 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.54$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 634$ [M-H-HCl].

Beispiel 40

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

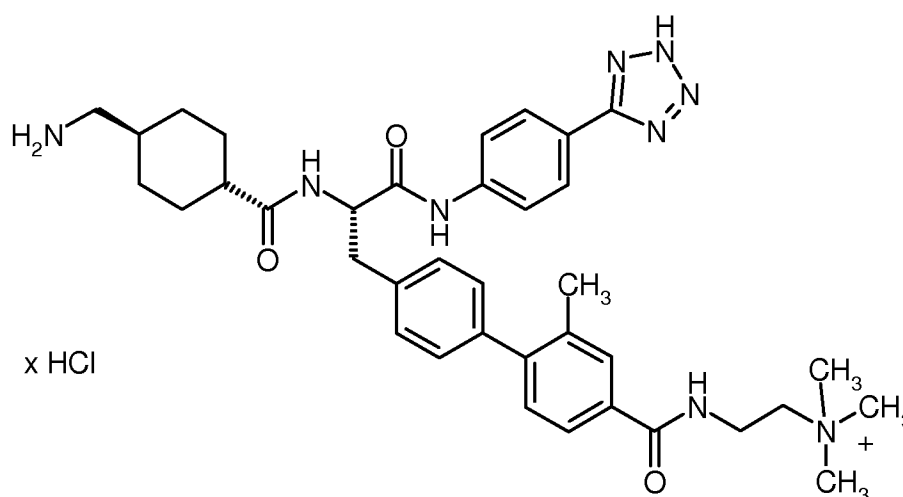
Eine Lösung von 40 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoroacetat in 1.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.16 ml (0.65 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 2.5 d bei RT gerührt. Der
 10 Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 25 mg (71% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85 - 1.00 (m, 2 H), 1.09 - 1.35 (m, 8 H), 1.40 - 1.63 (m, 2 H), 1.67 - 1.83 (m, 3 H), 1.88 - 2.09 (m, 4 H), 2.10 - 2.25 (m, 4 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.02 - 3.18 (m, 3 H), 3.22 - 3.55 (m, 3 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 7.20
 15 - 7.31 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.68 - 7.89 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 10.0 (br. s, 1 H), 10.55 (s, 1 H)

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 704 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 41

2-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]-*N,N,N*-trimethylethanaminium-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 28 mg (0.03 mmol 2-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{{*tert*-Butoxycarbonyl}amino]-methyl}cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]-*N,N,N*-trimethylethanaminium-Trifluoracetat in 1 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.12 ml (0.48 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 2.5 d bei

10 RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 15 mg (61% d. Th.) der Titelverbindung.

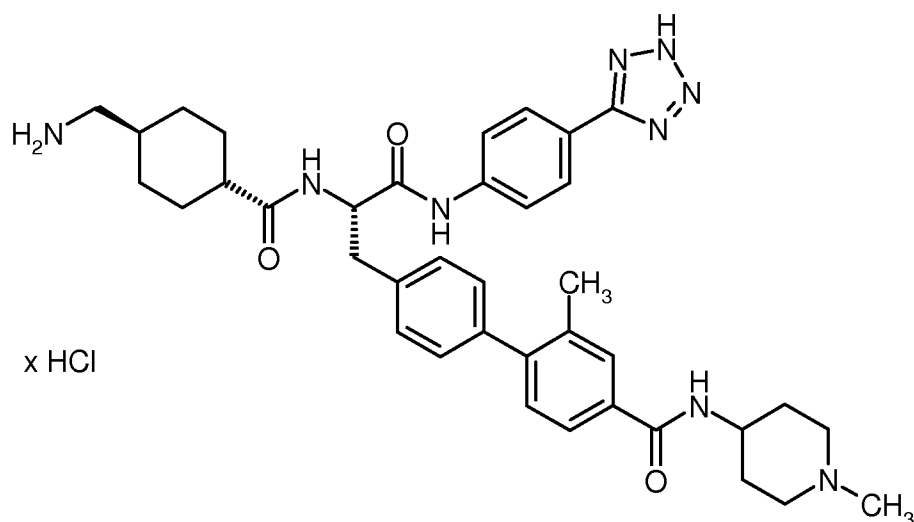
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.64 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 3 H), 2.11 - 2.28 (m, 4 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 3.08 - 3.24 (m, 10 H), 3.50 - 3.55 (m, 2 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 4.71 - 4.80 (m, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 3 H),

15 7.41 (d, 2 H), 7.70 - 7.95 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.32 (d, 1 H), 8.95 - 9.04 (m, 1 H), 10.57 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.61 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 664 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 42

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 24 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 1.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.10 ml (0.40 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 17 mg (79% d. Th., 94% Reinheit) der Titelverbindung.

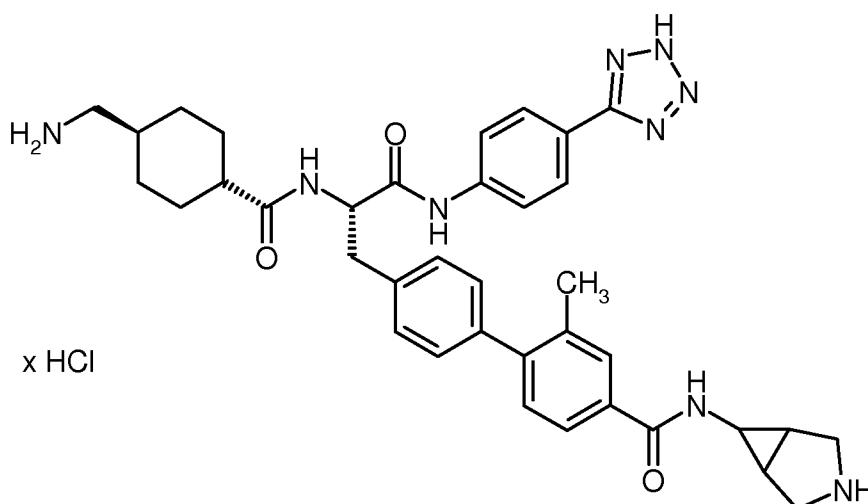
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.01 (m, 2 H), 1.10 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.63 (m, 2 H), 1.67 - 1.81 (m, 3 H), 1.82 - 2.04 (m, 4 H), 2.10 - 2.26 (m, 4 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.69 - 2.79 (m, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.02 - 3.18 (m, 2 H), 3.24 - 3.48 (m, 2 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 4.71 - 4.80 (m, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.69 - 7.89 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 10.09 - 10.30 (m, 1 H), 10.55 (s, 1 H), 16.8 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.53 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 676 [M-H-HCl]⁻.

- 364 -

Beispiel 43

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

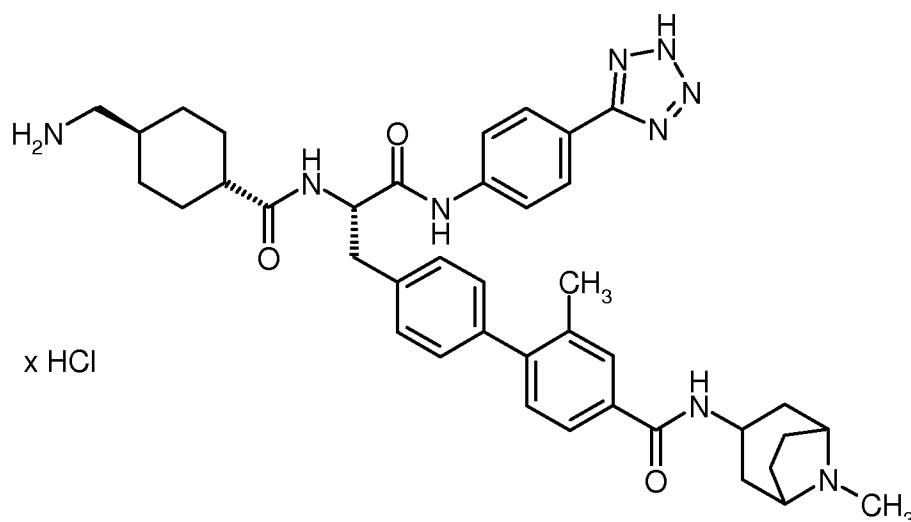
Eine Lösung von 62 mg (0.06 mmol) *tert*-Butyl-6-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{(*tert*-butoxycarbonyl)-amino}methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.24 ml (0.95 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 2.5 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und direkt mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.1 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 35 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.00 (m, 2 H), 1.10 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.62 (m, 2 H), 1.67 - 1.83 (m, 3 H), 2.0 (br. s., 2 H), 2.10 - 2.27 (m, 4 H), 2.59 - 2.67 (m, 2 H), 2.90 - 3.07 (m, 2 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.27 - 3.44 (m, 4 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.69 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.78 - 7.97 (m, 5 H), 8.03 (d, 2 H), 8.31 (d, 1 H), 8.61 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H), 9.3 (br. s, 1 H), 9.6 (br. s, 1 H), 10.59 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.61 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 660 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 44

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 50 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-methyl-4'-[(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.20 ml (0.82 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

10 Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 38 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung.

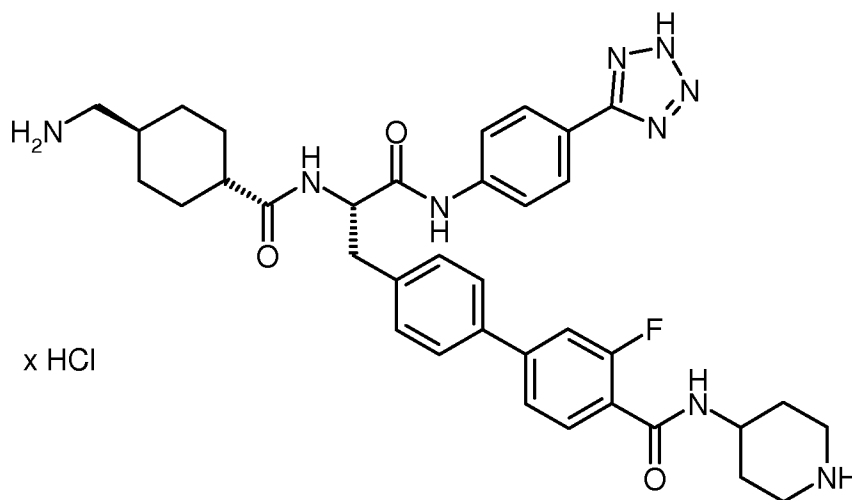
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 1.40 - 1.64 (m, 2 H), 1.68 - 1.84 (m, 3 H), 2.10 - 2.45 (m, 12 H), 2.59 - 2.70 (m, 5 H), 2.91 - 3.02 (m, 1 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 1 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.62 - 7.73 (m, 2 H), 7.75 - 7.92 (m, 5 H), 8.02 (d, 2 H), 8.24 - 8.35 (m, 2 H), 10.0 (br. s, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

15

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 702 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 45

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-fluor-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 37 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-fluorbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 1.5 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.14 ml (0.57 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.
- 10 Man erhielt 23 mg (78% d. Th., 94% Reinheit) der Titelverbindung.

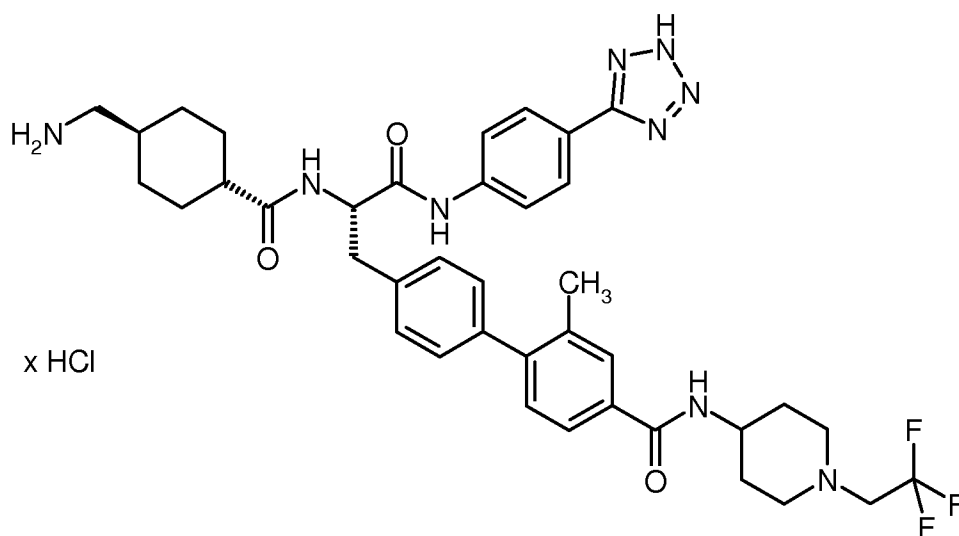
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.32 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.66 - 1.84, 2.08 (m, s, 7 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.89 - 3.08 (m, 3 H), 3.09 - 3.17 (m, 1 H), 3.22 - 3.33 (m, 2 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 4.67 - 4.77 (m, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.66 - 7.72 (m, 2 H), 7.76 - 7.90 (m, 4 H), 8.02 (d, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.61 - 8.88 (m, 2 H), 10.61 (s, 1 H)

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 666 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 46

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-methyl-*N*-[1-(2,2,2-trifluorethyl)piperidin-4-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

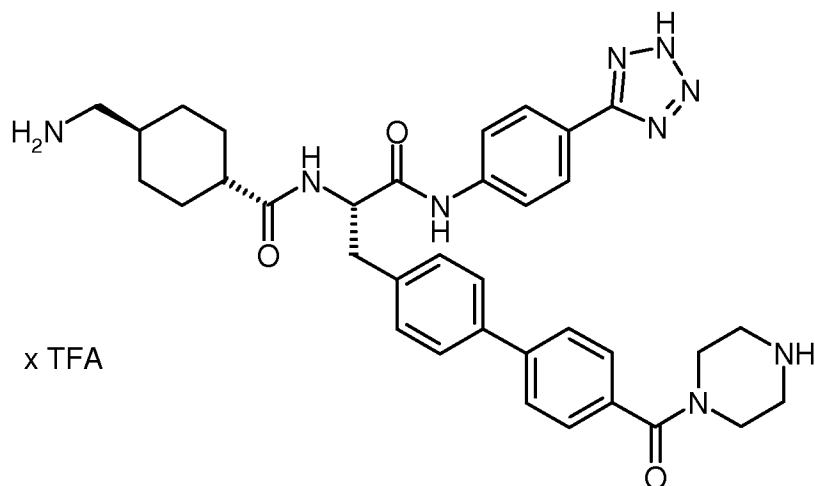
Eine Lösung von 43 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(2'-methyl-4'-{[1-(2,2,2-trifluorethyl)piperidin-4-yl]carbonyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoracetat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.17 ml (0.67 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei
 10 RT gerührt. Der Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT stengelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 36 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 2 H), 1.40 - 1.53 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.93 (m, 7 H), 2.10 - 2.28 (m, 4 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.90 - 3.19
 15 (m, 5 H), 3.77 - 3.92 (m, 2 H), 4.69 - 4.80 (m, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.64 - 7.86 (m, 7 H), 8.01 (d, 2 H), 8.20 - 8.38 (m, 2 H), 10.52 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.82 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 744 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 47

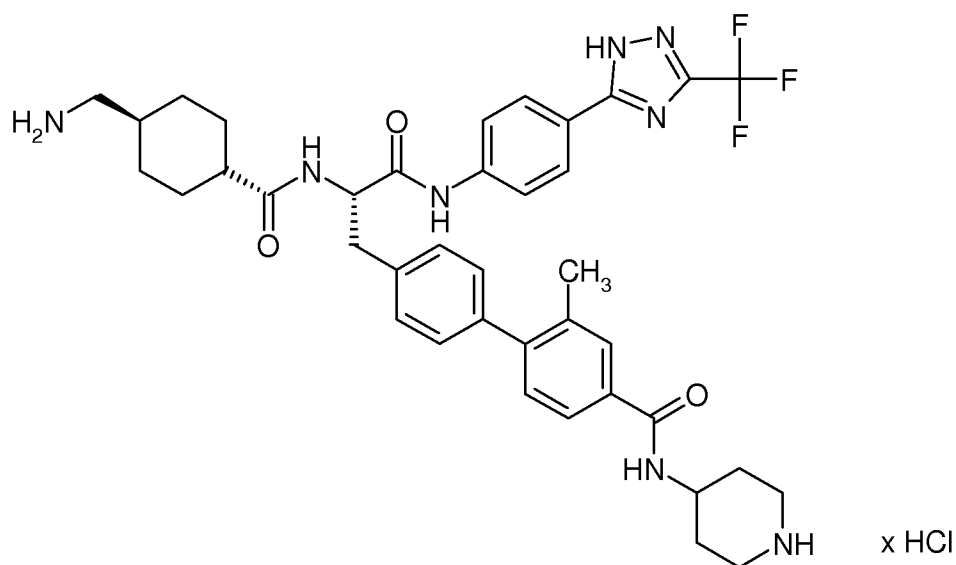
trans-4-(Aminomethyl)-*N*-[(2*S*)-1-oxo-3-[4'-(piperazin-1-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]-1-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propan-2-yl]cyclohexancarboxamid-Trifluoracetat



- 5 Eine Lösung von 87 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-4-({4'-[(2*S*)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-butoxycarbonyl)-amino)methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-oxo-3-{{4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-biphenyl-4-yl}carbonyl)piperazin-1-carboxylat-Trifluoracetat in 4 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.35 ml (1.38 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach der Zugabe weiterer 0.35 ml (1.38 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan wurde nochmals
- 10 über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% TFA (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 0.1 ml 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und das Gemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet, in etwas Methanol/1%ige wässrige Trifluoressigsäure gelöst und mittels präparativer HPLC
- 15 getrennt (Säule: Sunfire C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Laufmittel: Wasser/Methanol/1%ige wässrige Trifluoressigsäure 48:40:12; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm). Die produkthaltigen Fraktionen wurden am Rotationsverdampfer eingengt. Nach lyophilisieren über Nacht erhielt man von der Titelverbindung 6 mg (7% d. Th., 96% Reinheit) und 7 mg (10% d. Th., 94% Reinheit).
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.49 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 634 [M-H-TFA]⁻.

Beispiel 48

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-({4-[3-(trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 47 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-({4-[3-(trifluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2.00 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und
 10 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril und Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 43 mg (99% d. Th., 93% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.00 (m, 2 H), 1.13 - 1.35 (m, 2 H), 1.40 - 1.65 (m, 2 H), 1.68 - 1.88 (m, 5 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.09 - 2.21 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.90 - 3.07 (m, 3 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 3.98 - 4.17 (m, 1 H), 4.67 - 4.85 (m, 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.70 - 7.96 (m, 7 H), 8.03 (d, 2 H), 8.33 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.90 (br. s, 2 H), 10.60 (br. s, 1 H), 15.20 - 15.46 (br. s, 1 H).

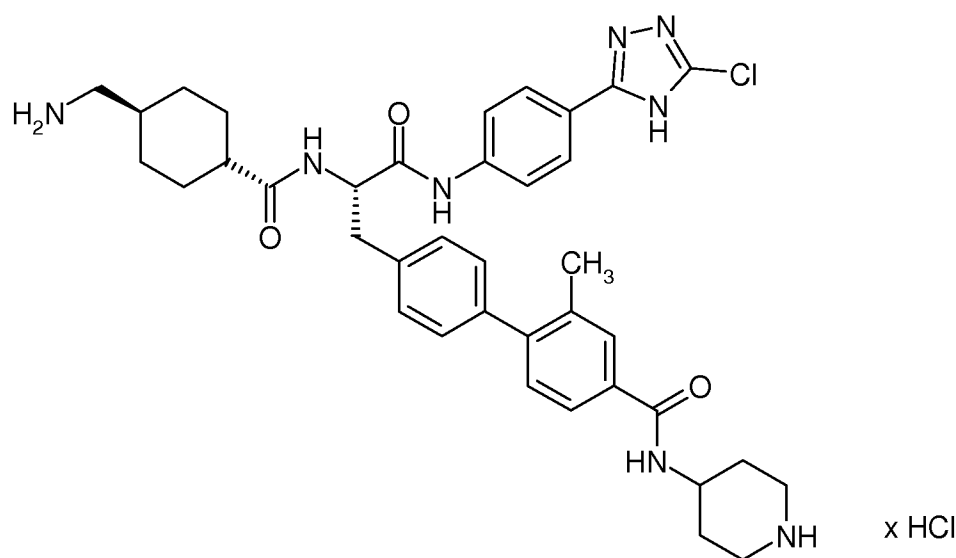
LC-MS (Methode 1): R_t = 0.66 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 729 [M-H-HCl]⁻.

15

- 370 -

Beispiel 49

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 215 mg (0.24 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 4 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2.00 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 4 ml 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 110 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

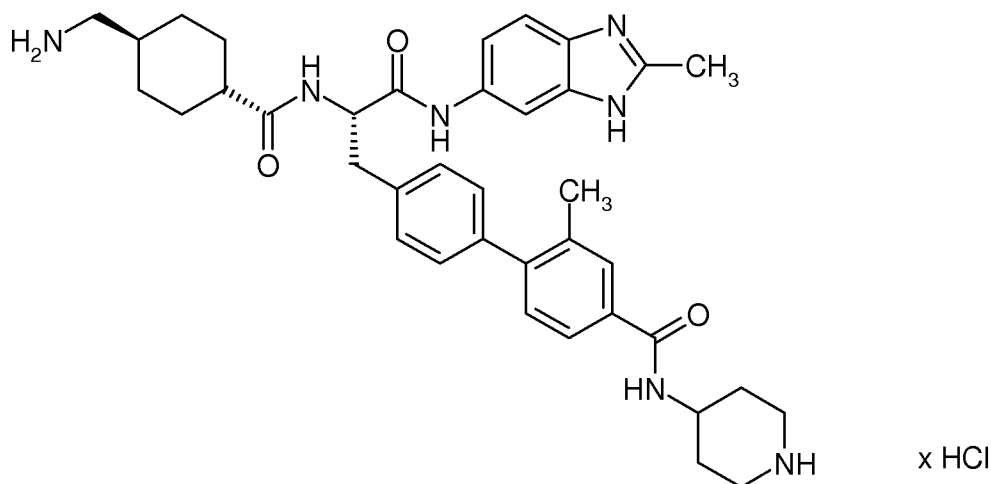
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.94 (m, 6.40 Hz, 3 H), 1.08 - 1.34 (m, 2 H), 1.48 (m, 3 H), 1.67 - 1.87 (m, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 2.10 - 2.26 (m, 4 H), 2.62 (m, 2 H), 2.98 (m, 3 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 3.31 (d, 2 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 4.69 - 4.79 (m, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.70 - 7.83 (m, 4 H), 7.92 (m, 5 H), 8.30 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.74 - 9.15 (br. s., 2 H), 10.57 (br. s., 1 H), 14.81 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 695 [M-H-HCl]⁻.

- 371 -

Beispiel 50

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-[(2-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl}-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 19 mg (0.02 mmol) *tert*-Butyl-4-{{[4'-{(2*S*)-2-{{[*trans*-4-{{[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-[(2-methyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino}piperidin-1-carboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1.00 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in
- 10 Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 14 mg (86% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

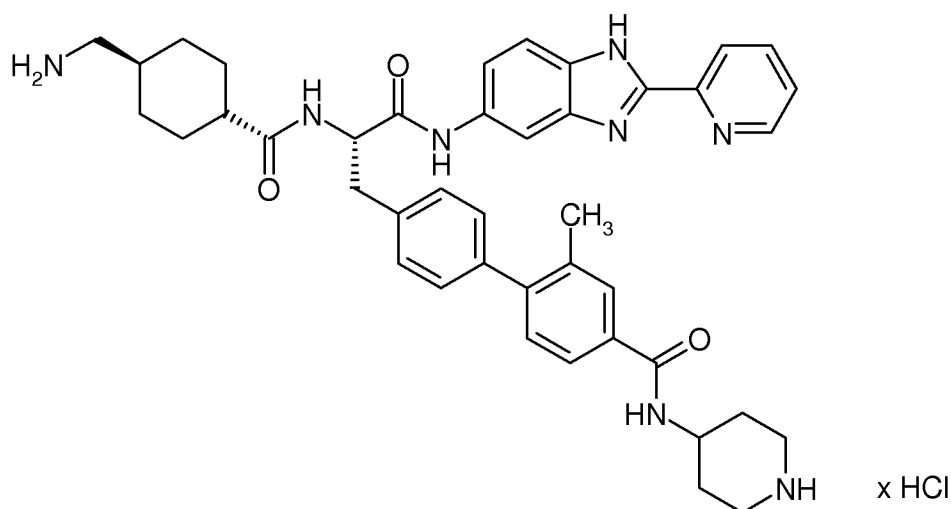
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.00 (m, 2 H), 1.17 (s, 2 H), 1.40 - 1.86 (m, 8 H), 1.90 - 2.01 (m, 2 H), 2.23 (m, 4 H), 2.58 - 2.67 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.86 - 3.20 (m, 4 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.64 (t, 1 H), 3.99 - 4.15 (m, 1 H), 4.65 - 4.82 (m, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H), 7.42 (d, 2 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.67 - 7.82 (m, 3 H), 7.92 (br. s, 3 H), 8.28 (m, 2 H), 8.43 - 8.57 (d, 1 H), 8.92 (br. s, 2 H), 10.70 (s, 1 H), 14.83 (br. s, 1 H).
- 15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.43 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 648 [M-H-HCl]⁻.

- 372 -

Beispiel 51

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-{[2-(pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 47 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[2-(pyridin-2-yl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1.00 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 37 mg (82% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

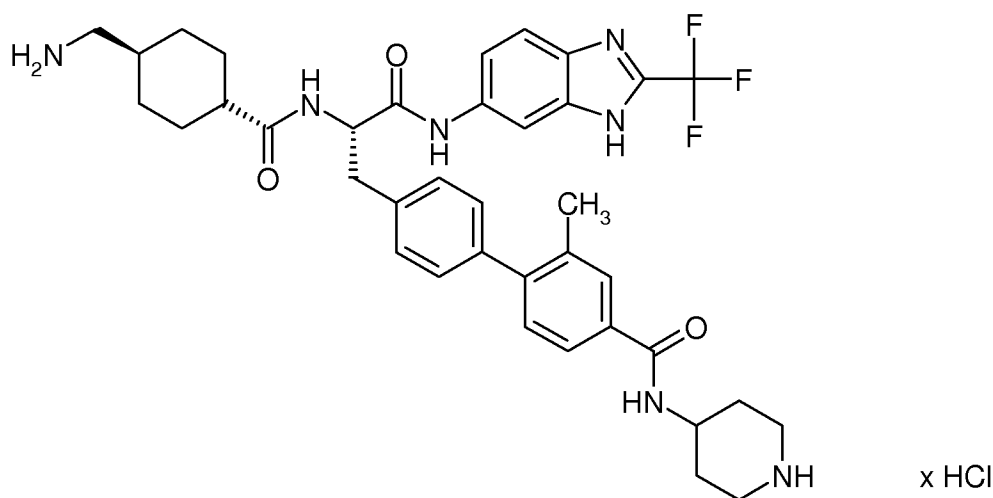
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.79 - 1.04 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H), 1.41 - 1.64 (m, 2 H), 1.76 (dd, 6 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.24 (m, 4 H), 2.62 (m, 2 H), 2.90 - 3.08 (m, 4 H), 3.13 - 3.23 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 4.03 (m, 1 H), 4.67 - 4.84 (m, 1 H), 7.25 (m, 4 H), 7.44 (d, 1 H), 7.63 - 7.83 (m, 6 H), 7.96 (br. m, 4 H), 8.15 - 8.25 (m, 1 H), 8.30 - 8.41 (m, 2 H), 8.51 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.88 (d, 1 H), 9.02 (br. s, 2 H), 10.74 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 711 [M-H-Cl]⁻.

- 373 -

Beispiel 52

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 53 mg (0.06 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1.00 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 38 mg (80% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

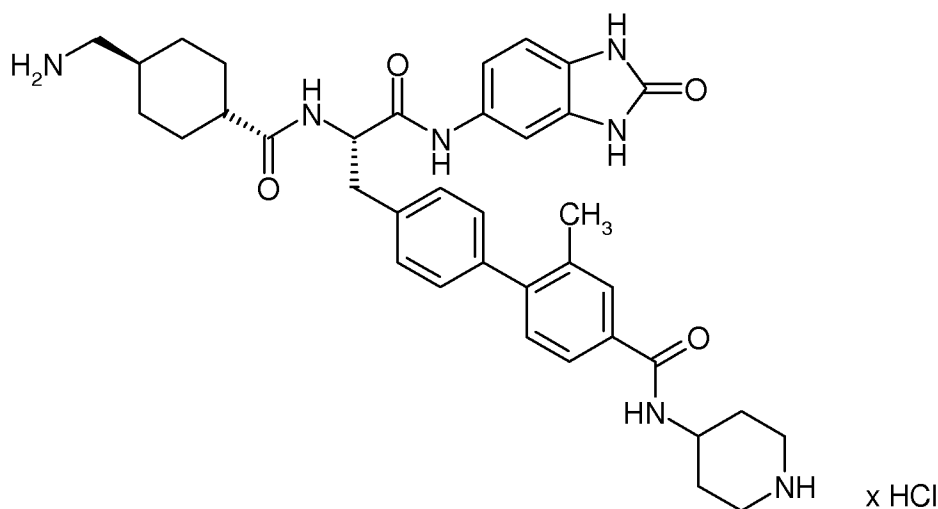
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.00 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H), 1.41 - 1.63 (m, 2 H), 1.65 - 2.01 (m, 7 H), 2.11 - 2.27 (m, 4 H), 2.62 (m, 2 H), 2.87 - 3.18 (m, 4 H), 3.24 - 3.42 (m, 3 H), 4.01 - 4.14 (m, 1 H), 4.67 - 4.84 (m, 1 H), 7.13 - 7.28 (m, 3 H), 7.40 (m, 3 H), 7.62 - 7.80 (m, 3 H), 7.92 (br. s., 3 H), 8.17 - 8.35 (m, 2 H), 8.52 (d, 1 H), 8.93 (br. s, 2 H), 10.44 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 702 [M-H-Cl]⁻.

- 374 -

Beispiel 53

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 69 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-4-{[(4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl)-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-carboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1.00 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 55 mg (85% d. Th., 91% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

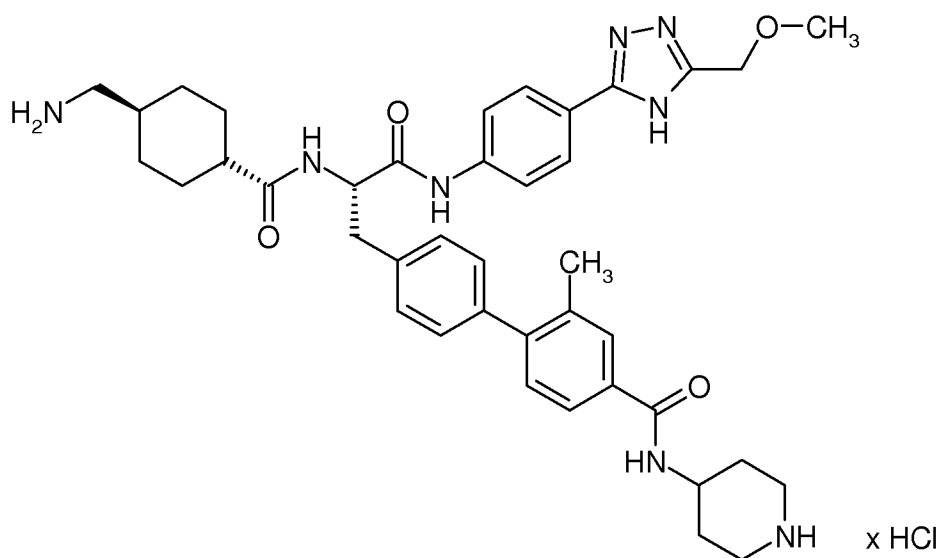
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 0.99 (m, 2 H), 1.02 - 1.33 (m, 4 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.63 - 1.89 (m, 5 H), 1.90 - 2.02 (m, 2 H), 2.04 - 2.30 (m, 4 H), 2.58 - 2.66 (m, 2 H), 2.98 (m, 3 H), 3.31 (m, 2 H), 4.03 (m, 1 H), 4.58 - 4.77 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 3 H), 7.34 - 7.52 (m, 3 H), 7.68 - 8.08 (m, 5 H), 8.25 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 9.01 (br. s., 2 H), 10.11 (s, 1 H), 10.49 - 10.63 (m, 2 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 650 [M-H-HCl]⁻.

- 375 -

Beispiel 54

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-({4-[3-(methoxymethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 39 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-({4-[3-(methoxymethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2.00 ml (8.00 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 31 mg (79% d. Th., 85% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

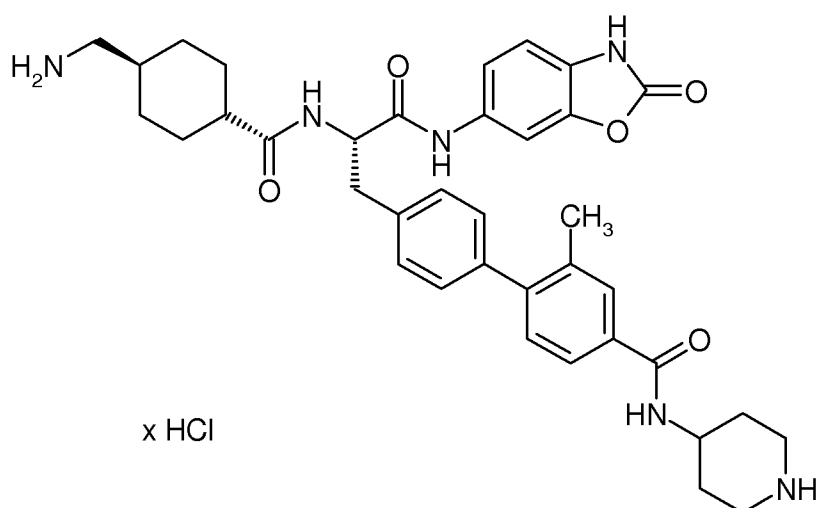
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.78 - 1.01 (m, 2 H), 1.03 - 1.35 (m, 2 H), 1.39 - 1.64 (m, 2 H), 1.65 - 2.02 (m, 8 H), 2.04 - 2.30 (m, 4 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.79 - 3.19 (m, 5 H), 3.25 - 3.41 (m, 4 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 4.44 - 4.59 (m, 2 H), 4.66 - 4.81 (m, 1 H), 7.16 - 7.45 (m, 6 H), 7.64 - 8.01 (m, 8 H), 8.30 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.88 (br. s, 2 H), 10.45 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.57 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 705 [M-H-Cl]⁻.

- 376 -

Beispiel 55

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)amino]propyl}-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 93 mg (0.1 mmol) *tert*-Butyl-4-{[(4'-{(2*S*)-2-[(*trans*-4-{(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril und Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 72 mg (82% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

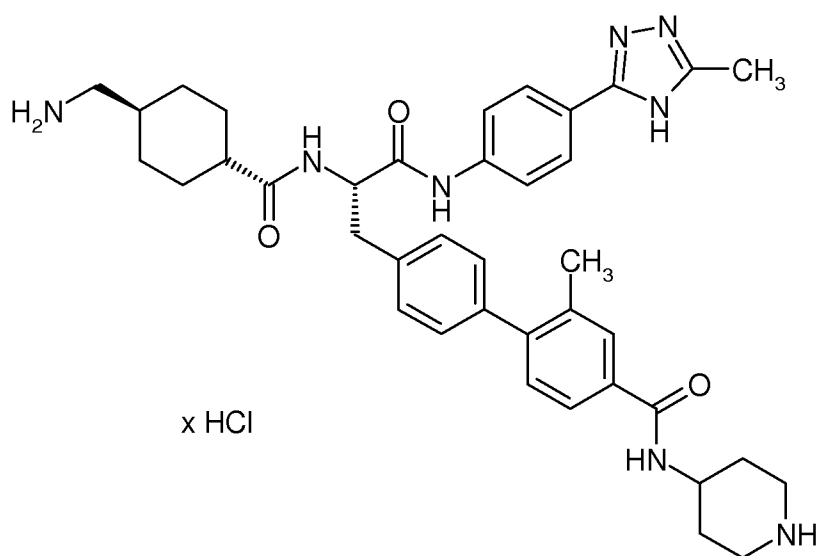
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.74 - 1.01 (m, 2 H), 1.13 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.63 (m, 2 H), 1.67 - 1.87 (m, 5 H), 1.90 - 2.02 (m, 3 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.57 - 2.66 (m, 2 H), 2.98 (m, 3 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 4.64 - 4.80 (m, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 5 H), 7.39 (d, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.95 (br. s., 3 H), 8.25 - 8.36 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.99 (br. s., 2 H), 10.36 (s, 1 H), 11.67 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.56 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 651 [M-H-Cl]⁻.

- 377 -

Beispiel 56

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[4-(3-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

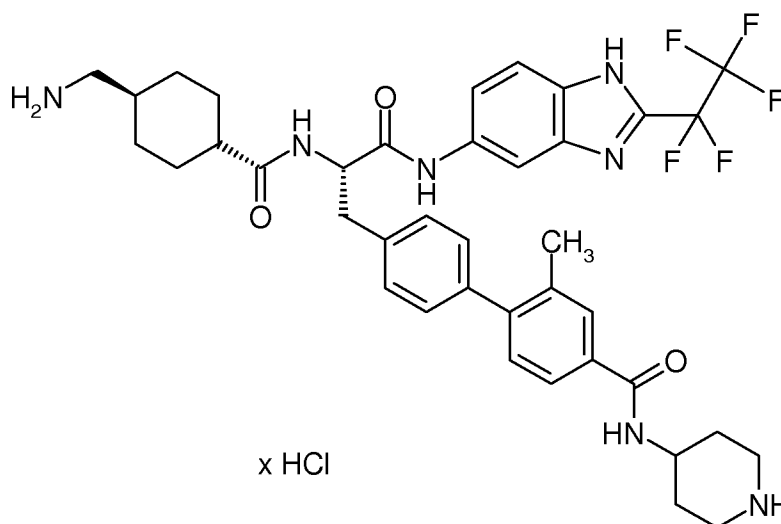
Eine Lösung von 93 mg (0.1 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-{[4-(3-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril und Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 71 mg (70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.01 (m, 2 H), 1.20 - 1.34 (m, 1 H), 1.42 - 1.61 (m, 2 H), 1.67 - 1.84 (m, 5 H), 1.92 - 2.00 (m, 2 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.88 - 3.18 (m, 3 H), 3.26 - 3.37 (m, 2 H), 3.78 - 3.82 (m, 1 H), 4.00 - 4.14 (m, 1 H), 4.43 - 4.57 (m, 2 H), 4.67 - 4.81 (m, 1 H), 6.57 - 6.81 (m, 1 H), 7.26 (m, 5 H), 7.63 - 8.01 (m, 8 H), 8.21 - 8.34 (m, 1 H), 8.43 - 8.57 (m, 1 H), 8.83 (br. s, 2 H), 10.40 (s, 1 H), 10.85 (br. s, 1 H), 11.52 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 675 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 57

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

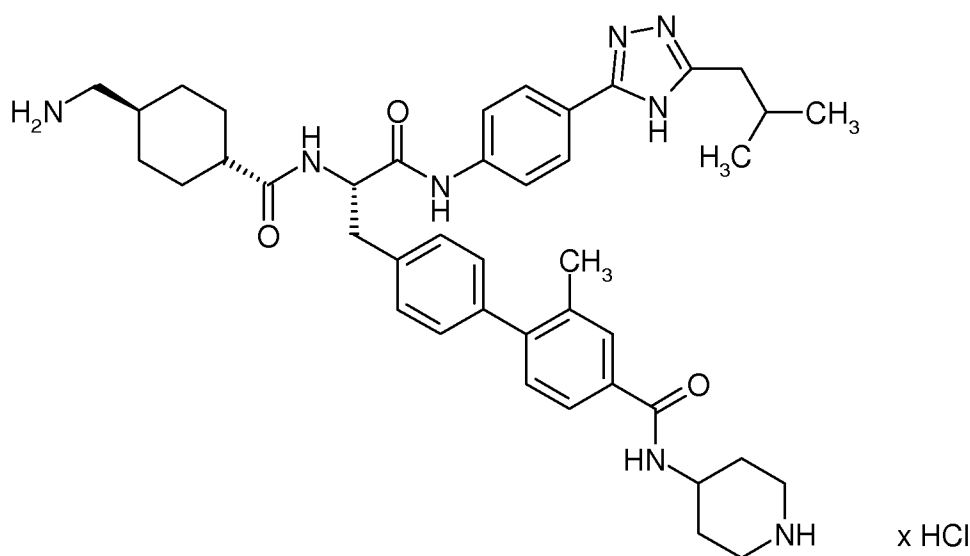
Eine Lösung von 76.5 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl]amino)methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 1 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril und Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 62 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.00 (m, 2 H), 1.12 - 1.33 (m, 2 H), 1.40 - 2.05 (m, 9 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.22 - 2.28 (m, 3 H), 2.62 (m, 2 H), 3.00 (d, 3 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 7.14 - 7.30 (m, 3 H), 7.36 - 7.53 (m, 3 H), 7.63 - 7.85 (m, 3 H), 7.98 (br. s., 3 H), 8.25 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 9.03 (br. s., 2 H), 10.50 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.66 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 752 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 58

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[4-(3-isobutyl-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

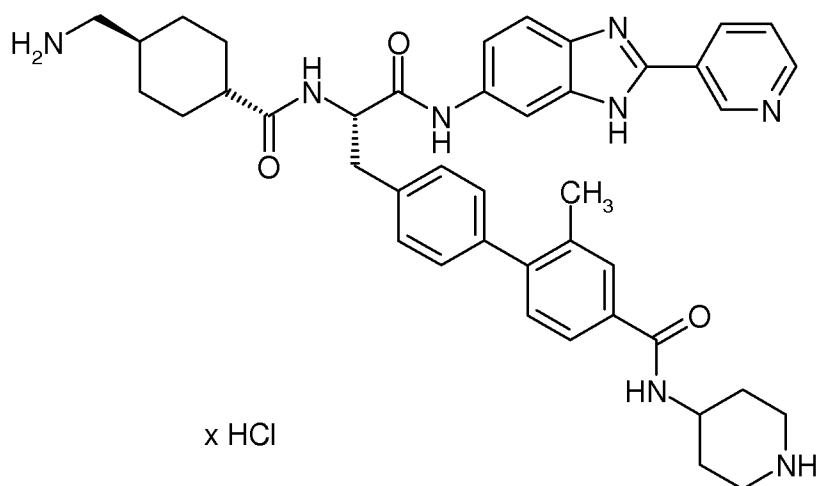
Eine Lösung von 127 mg (0.14 mmol) von *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-{[4-(3-isobutyl-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril und Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 96 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 0.93 (m, 2 H), 0.98 (d, 6 H), 1.07 - 1.35 (m, 2 H), 1.43 - 1.63 (m, 2 H), 1.66 - 1.89 (m, 4 H), 1.89 - 2.01 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.26 - 2.34 (m, 1 H), 2.62 (m, 2 H), 3.00 (d, 4 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 3.25 - 3.36 (m, 2 H), 3.99 - 4.17 (m, 1 H), 4.63 - 4.85 (m, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.42 (d, 2 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.69 - 7.82 (m, 3 H), 7.96 (br. s., 3 H), 8.31 (m, 2 H), 8.52 (d, 1 H), 8.95 (br. s., 2 H), 10.74 (s, 1 H), 15.06 (br. s., 2 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.52 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 690 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 59

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(pyridin-3-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

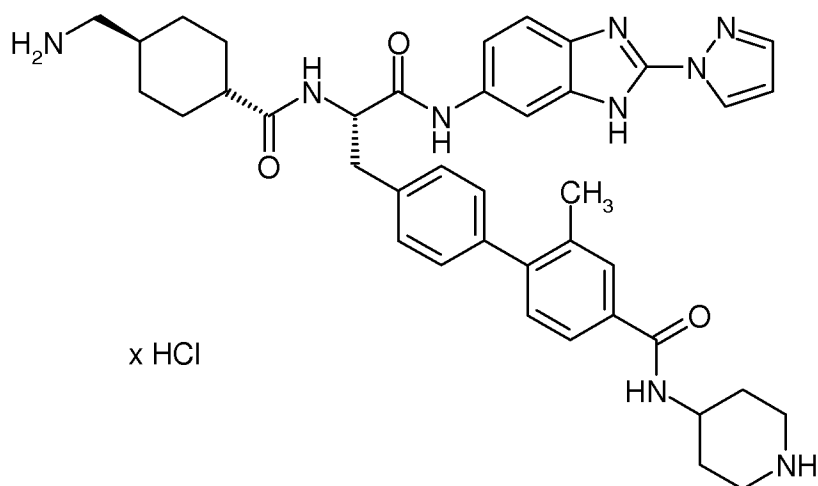
Eine Lösung von 131 mg (0.14 mmol) von *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl]amino)methyl}cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(pyridin-3-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril und Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 111 mg (92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.00 (m, 2 H), 1.06 - 1.37 (m, 2 H), 1.44 - 1.62 (m, 2 H), 1.68 - 1.87 (m, 5 H), 1.90 - 2.02 (m, 2 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.91 - 3.07 (m, 3 H), 3.12 - 3.23 (m, 1 H), 3.25 - 3.36 (m, 2 H), 4.00 - 4.13 (m, 1 H), 4.72 - 4.83 (m, 1 H), 7.13 - 7.35 (m, 3 H), 7.43 (d, 2 H), 7.61 - 8.07 (m, 8 H), 8.27 - 8.44 (m, 2 H), 8.53 (d, 1 H), 8.89 (m, 5 H), 9.57 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.56 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 711 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 60

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid
Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 142 mg (0.16 mmol) von *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 97 mg (73% d. Th., 92% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

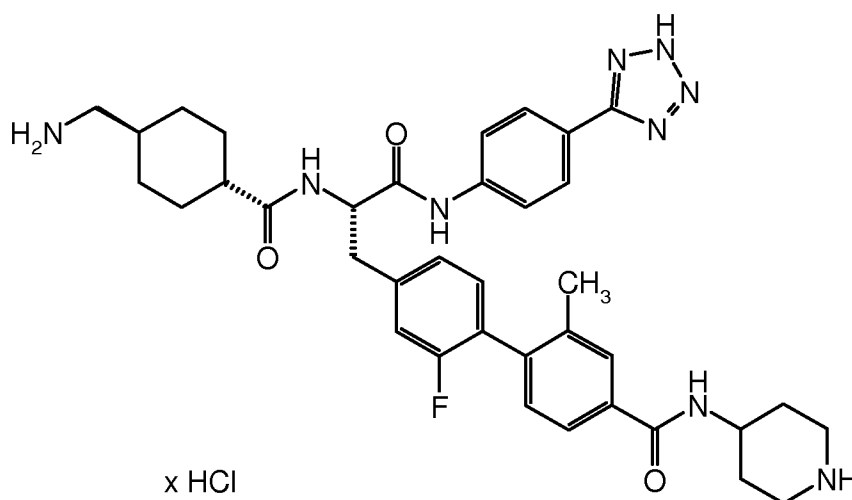
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.13 - 1.35 (m, 2 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.66 - 1.90 (m, 4 H), 1.97 (m, 2 H), 2.17 (br. s., 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 - 2.66 (m, 2 H), 2.90 - 3.06 (m, 3 H), 3.15 (d, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.99 - 4.17 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 6.66 - 6.82 (m, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 3 H), 7.37 - 7.58 (m, 3 H), 7.68 - 7.86 (m, 2 H), 7.95 - 8.17 (m, 4 H), 8.32 (d, 1 H), 8.51 - 8.78 (m, 2 H), 9.12 (br. s., 2 H), 10.43 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 700 [M-H-HCl]⁻.

- 382 -

Beispiel 61

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2'-fluor-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 82 mg (0.08 mmol) von *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2'-fluor-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.3 ml (1.2 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 55 mg (79% d. Th.) der Titelverbindung.

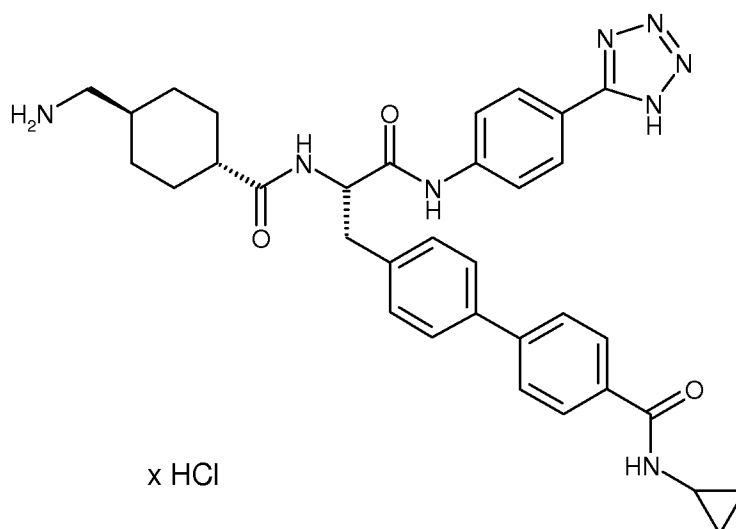
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.86 - 1.00 (m, 2 H), 1.12 - 1.33 (m, 2 H), 1.43 - 1.52 (m, 1 H), 1.55 - 1.62 (m, 1 H), 1.70 - 1.85 (m, 6 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.14 - 2.20 (m, 1 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.93 - 3.07 (m, 4 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.27 - 3.35 (m, 3 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 4.72 - 4.81 (m, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 5 H), 7.74 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.82 - 7.93 (m, 6 H), 8.02 (d, 2 H), 8.33 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.73 - 8.94 (m, 3 H), 10.63 (s, 1 H).

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 680.5 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 62

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-cyclopropylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Suspension von 40 mg (0.06 mmol) *tert*-Butyl [(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-(cyclopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamat in 2.0 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.1 ml (0.4 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe weiterer 0.06 ml (0.22 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan und rühren über 48 h wurde das
- 10 Reaktionsgemisch mit 5 ml Acetonitril versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 27 mg (71% d. Th.) der Titelverbindung.

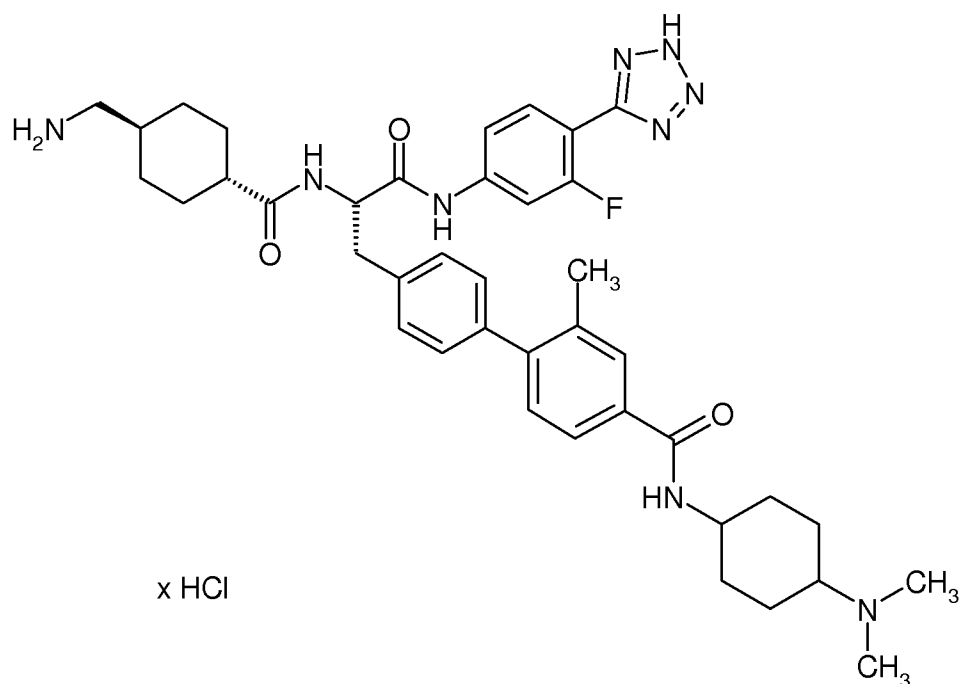
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.55 (m, 2 H), 0.62 - 0.71 (m, 2 H), 0.78 - 0.98 (m, 2 H), 1.06 - 1.31 (m, 2 H), 1.34 - 1.49 (m, 1 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.64 - 1.78 (m, 3 H), 2.04 - 2.17 (m, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 2 H), 2.77 - 2.85 (m, 1 H), 2.90 (dd, 1 H), 3.09 (dd, 1 H), 4.62 - 4.75 (m, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.69 (m, 5 H), 7.80 (d, 2 H), 7.86 (d, 2 H), 7.98 (d, 2 H), 8.23 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 10.53 (s, 1 H).

15

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.76 min; MS (ESIpos): *m/z* = 607.6 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 63

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

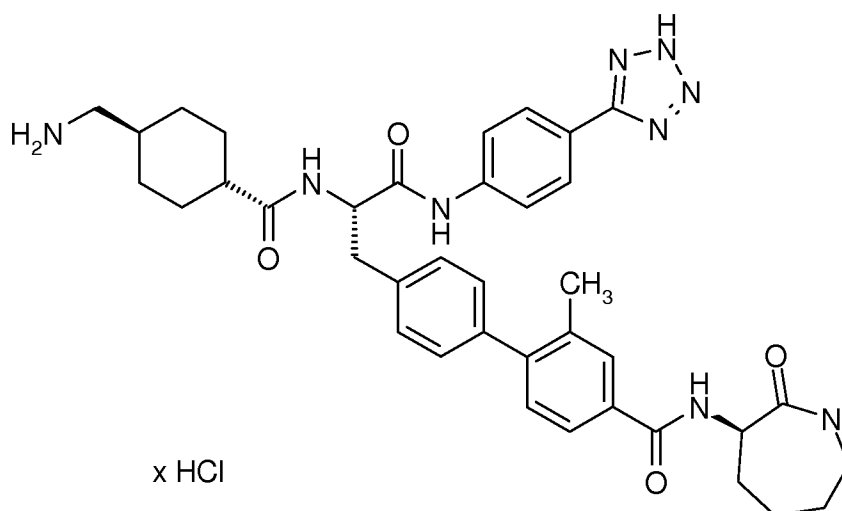
Eine Suspension von 38 mg (0.045 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-3-(4'-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-1-oxopropan-2-yl]carbonyl)cyclohexyl)methyl]carbamate in 2.8 ml Dichlormethan wurde mit 0.11 ml (0.45 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt, der Rückstand abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 23 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 3 H), 1.08 - 1.33 (m, 3 H), 1.36 - 1.65 (m, 7 H), 1.68 - 1.89 (m, 7 H), 1.90 - 2.02 (m, 3 H), 2.07 (m, 3 H), 2.21 (m, 3 H), 2.57 - 2.66 (m, 3 H), 2.70 (m, 6 H), 2.86 - 3.02 (m, 2 H), 3.07 - 3.21 (m, 3 H), 4.02 - 4.11 (m, 1 H), 4.65 - 4.78 (m, 1 H), 7.24 (m, 3 H), 7.34 - 7.44 (m, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.65 - 7.76 (m, 3 H), 7.79 - 7.92 (m, 4 H), 7.96 - 8.11 (m, 2 H), 8.26 - 8.37 (m, 1 H), 10.25 - 10.44 (m, 1 H), 10.77 - 10.90 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.67 min; MS (ESIpos): m/z = 724.4 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 64

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-methyl-N-[(3*R*)-2-oxoazepan-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

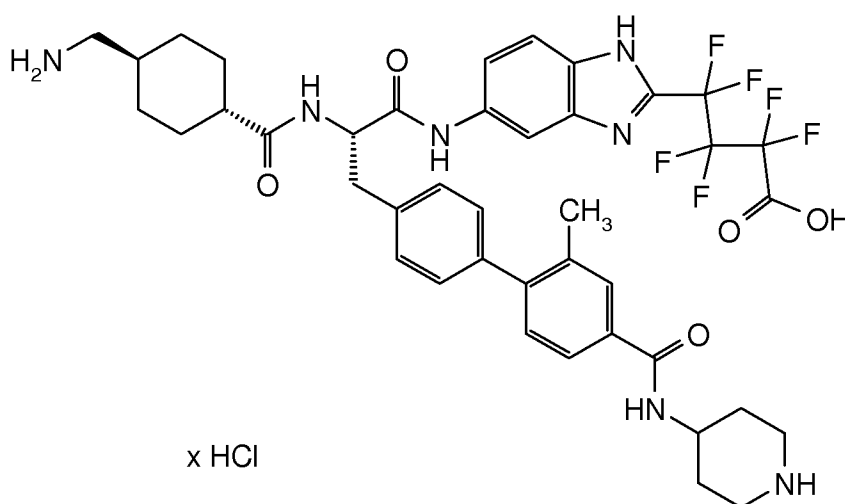
Zu einer Lösung aus 72 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(2'-methyl-4'-{[(3*S*)-2-oxoazepan-3-yl]carbonyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml Dioxan wurden 0.3 ml (1.2 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 16 h bei RT nachgerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 57 mg (87% d. Th., 92% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 0.98 (m, 2 H), 1.10 - 1.31 (m, 3 H), 1.41 - 1.63 (m, 4 H), 1.73 (m, 6 H), 1.86 - 1.98 (m, 2 H), 2.15 (t, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 3.06 - 3.18 (m, 2 H), 3.20 - 3.30 (m, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.72 - 4.81 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 6 H), 7.89 (t, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 8.22 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 10.56 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 692 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 65

4-[5-((2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[2'-methyl-4'-(piperidin-4-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure-Hydrochlorid



5

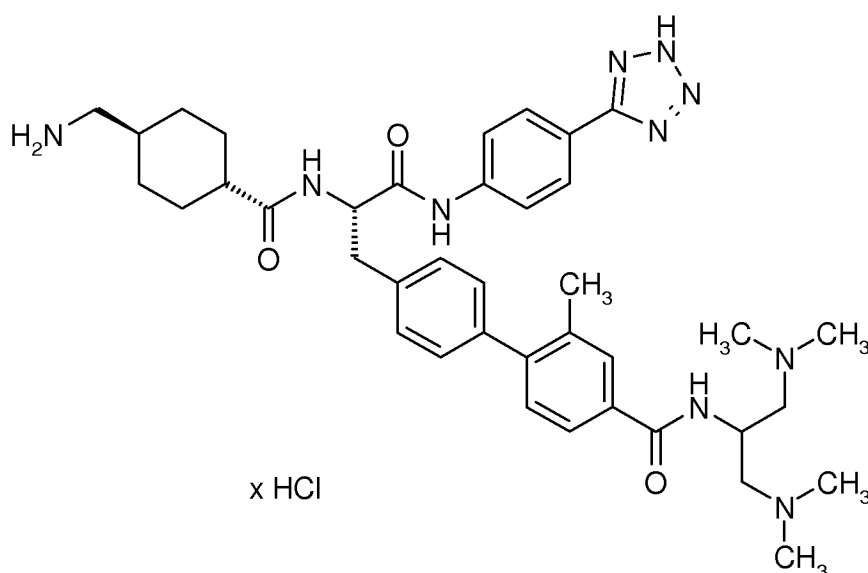
Eine Lösung von 175.6 mg (0.17 mmol) 4-(5-[[*(2S)*-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino]-3-(4'-[[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure in 4 ml 1,4-Dioxan wurde mit 1 ml (4.00 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 139.4 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.08 - 1.36 (m, 2 H), 1.40 - 1.62 (m, 2 H), 1.65 - 1.88 (m, 6 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.10 - 2.28 (m, 5 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.89 - 3.07 (m, 3 H), 3.10 - 3.19 (m, 1 H), 3.26 - 3.36 (m, 2 H), 3.97 - 4.14 (m, 1 H), 4.69 - 4.86 (m, 1 H), 7.14 - 7.49 (m, 6 H), 7.63 - 8.04 (m, 6 H), 8.15 - 8.33 (m, 2 H), 8.43 - 8.58 (m, 1 H), 8.94 (br. s, 2 H), 10.35 - 10.49 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 828 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 66

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-N-[1,3-bis(dimethylamino)propan-2-yl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

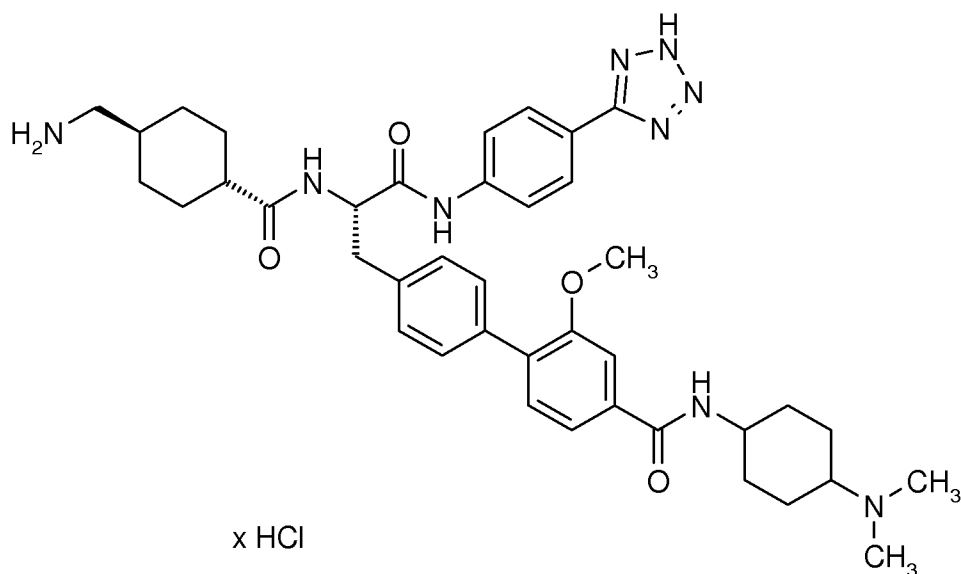
Zu einer Lösung aus 102 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[1,3-bis(dimethylamino)propan-2-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoressigsäure in 3 ml Dioxan wurden 0.41 ml (1.65 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 16 h bei RT nachgerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 73 mg (82% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85 - 0.99 (m, 2 H), 1.13 - 1.34 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 3 H), 2.08 (s, 2 H), 2.12 - 2.21 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.36 - 3.54 (m, 14 H), 4.70 - 4.90 (m, 2 H), 7.20 - 7.31 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.79 - 7.91 (m, 6 H), 7.94 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 8.33 (d, 1 H), 9.08 (d, 1 H), 10.02 - 10.22 (m, 2 H), 10.59 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 709 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 67

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2-methoxybiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung aus 65 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)-cyclohexyl]carbonyl}-2'-methoxybiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate-Trifluoracetat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.26 ml (1.04 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 16 h bei RT nachgerührt.

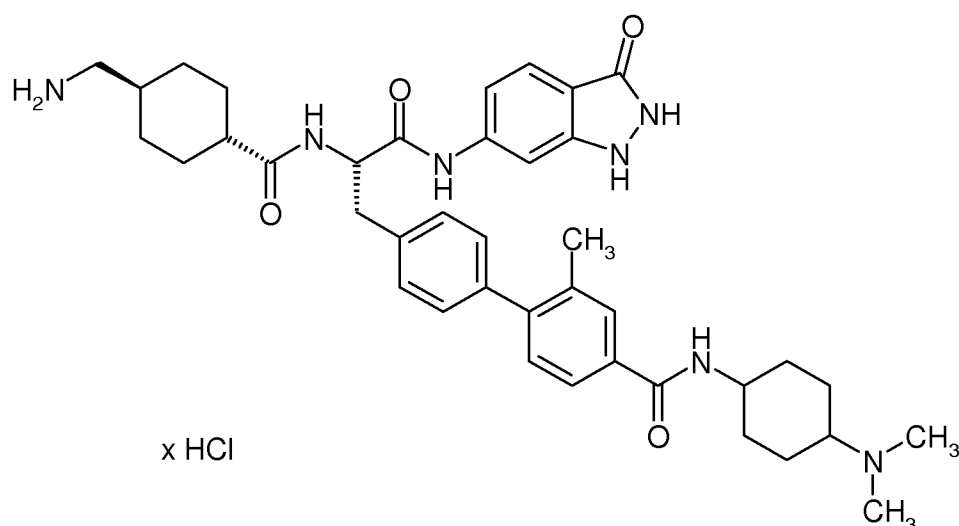
10 Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 46 mg (80% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.86 - 1.00 (m, 2 H), 1.13 - 1.34 (m, 2 H), 1.40 - 1.52 (m, 2 H), 1.62 (m, 3 H), 1.70 - 1.89 (m, 4 H), 1.94 - 2.11 (m, 4 H), 2.12 - 2.21 (m, 1 H), 2.64 (m, 2 H), 2.71 (br. s., 3 H), 2.72 (br. s., 3 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.82
15 (m, 4 H), 4.67 - 4.76 (m, 1 H), 7.31 - 7.47 (m, 6 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.84 (m, 5 H), 8.03 (d, 2 H), 8.25 - 8.33 (m, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 10.15 - 10.31 (m, 1 H), 10.58 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 722 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 68

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung aus 80 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-3-(4'-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl]carbonyl)cyclohexyl]methyl}-carbamate-Trifluoracetat in 2 ml Dioxan wurden 330 μ l (1.3 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 16 h bei RT nachgerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 53 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

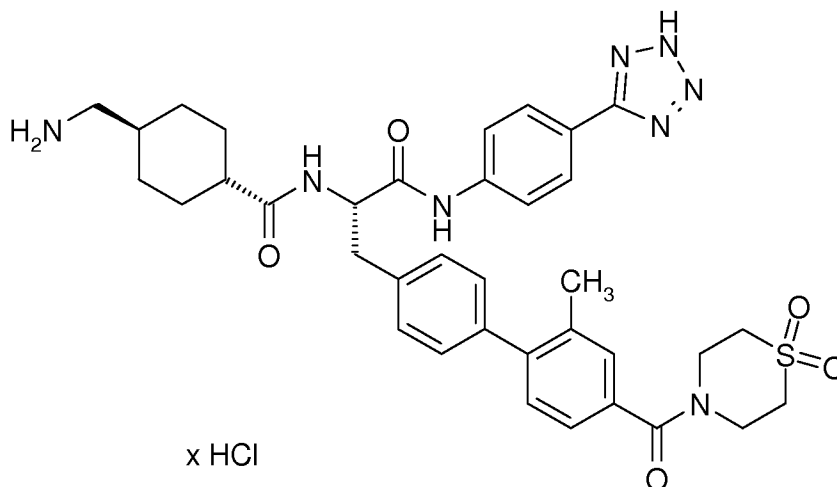
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.51 - 1.65 (m, 3 H), 1.73 (d, 3 H), 1.81 - 1.92 (m, 2 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H), 2.03 - 2.19 (m, 3 H), 2.24 (m, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.71 (d, 6 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.05 - 3.23 (m, 2 H), 4.46 - 4.80 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.66 - 7.78 (m, 2 H), 7.85 (br. s., 2 H), 8.19 - 8.26 (m, 1 H), 8.28 - 8.35 (m, 1 H), 10.04 (br. s., 1 H), 10.30 - 10.42 (m, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.57 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 694 $[\text{M-H-HCl}]^-$.

Beispiel 69

trans-4-(Aminomethyl)-N-[(2*S*)-3-{4'-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]cyclohexancarboxamid-Hydrochlorid

5



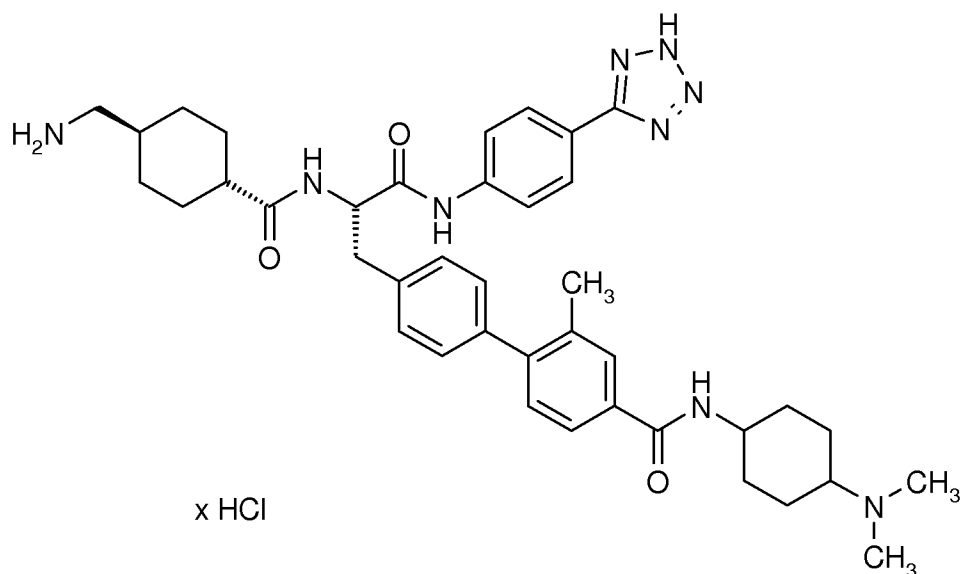
Zu einer Lösung aus 78 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 3 ml Dioxan wurden 0.32 ml (1.28 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 5 d bei RT nachgerührt. Der Ansatz wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit etwas 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 34 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 0.99 (m, 2 H), 1.11 - 1.33 (m, 2 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.53 - 1.63 (m, 1 H), 1.69 - 1.84 (m, 3 H), 2.15 (br. s., 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.64 (t, 2 H), 2.97 (t, 1 H), 3.10 - 3.20 (m, 1 H), 3.71 - 4.10 (m, 8 H), 4.76 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.34 - 7.44 (m, 4 H), 7.75 - 7.87 (m, 4 H), 8.02 (d, 2 H), 8.30 (d, 1 H), 10.55 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.64 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 699 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 70

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

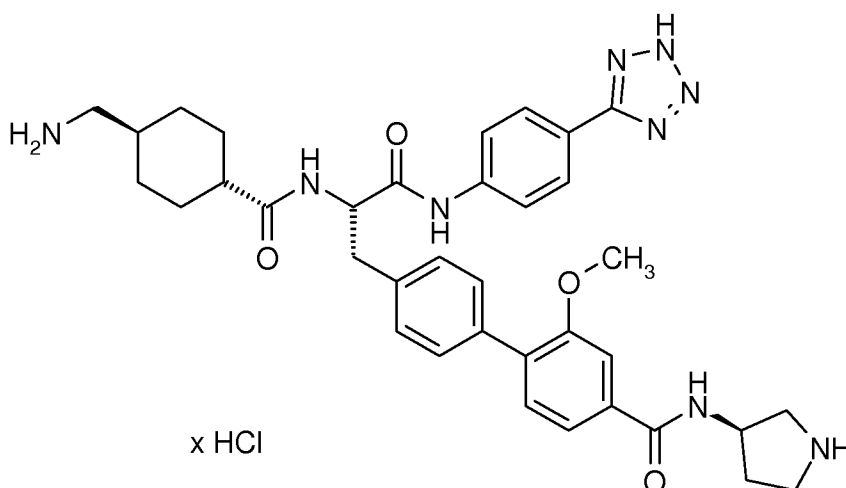
Zu einer Lösung aus 70.8 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 3.2 ml Dioxan wurden 0.3 ml (1.15 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 16 h bei RT nachgerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt mit Dioxan nachgewaschen am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 50 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 - 1.34 (m, 2 H), 1.36 - 1.51 (m, 3 H), 1.53 - 1.66 (m, 4 H), 1.69 - 1.82 (m, 4 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 2 H), 2.04 - 2.11 (m, 1 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (d, 3 H), 2.59 - 2.67 (m, 2 H), 2.71 (br. s., 3 H), 2.72 (br. s., 3 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 2 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.65 - 7.77 (m, 2 H), 7.83 (m, 5 H), 8.02 (d, 2 H), 8.26 - 8.36 (m, 2 H), 10.19 - 10.35 (m, 1 H), 10.57 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.63 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 706 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 71

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methoxy-*N*-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



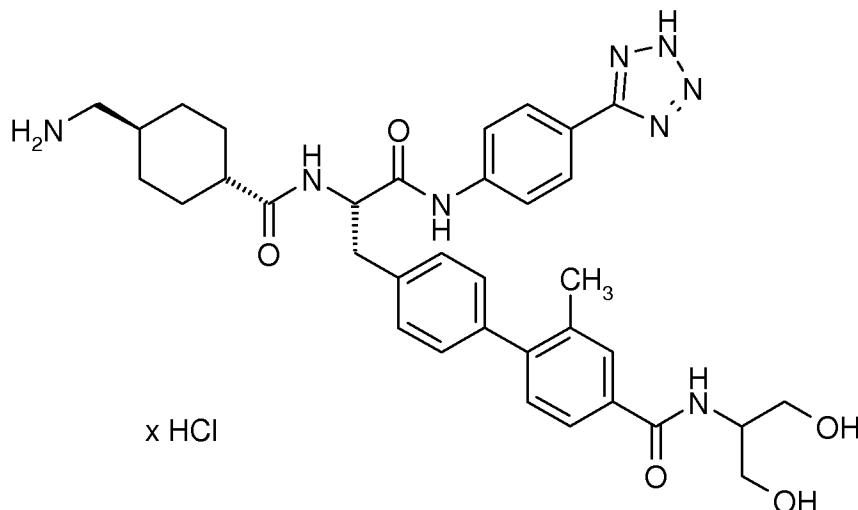
- 5 Zu einer Lösung aus 60 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-[[4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2-methoxybiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 2.5 ml Dioxan wurden 0.23 ml (0.92 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 7 d bei RT nachgerührt. Es wurde noch mal 1.5 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben und
- 10 für 24 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit etwas 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 26 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.87 - 1.00 (m, 2 H), 1.16 - 1.33 (m, 2 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.59 - 1.67 (m, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 3 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 2.12 - 2.29 (m, 2 H), 2.66 (br. s., 2 H), 2.88 - 2.97 (m, 1 H), 3.07 - 3.13 (m, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 1 H), 3.24 - 3.33 (m, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.43 - 3.52 (m, 2 H), 4.44 - 4.59 (m, 1 H), 4.63 - 4.80 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 3 H), 7.43 (d, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.67 (br. s., 3 H), 7.82 (d, 2 H), 8.00 (d, 2 H), 8.25 (d, 1 H),
- 20 8.65 (d, 1 H), 8.74 - 8.84 (m, 1 H), 8.86 - 8.94 (m, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 16.33 - 16.92 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.69 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 722 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 72

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

5



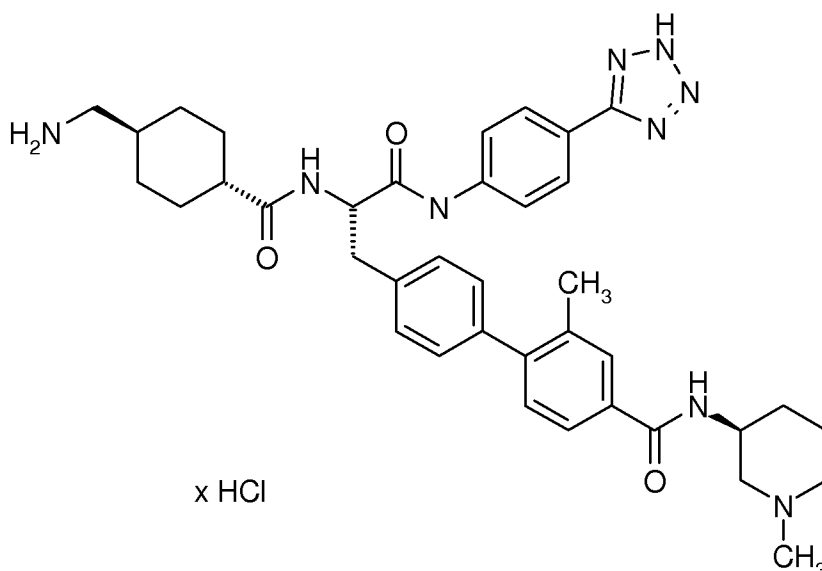
Zu einer Lösung aus 34 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(1,3-dihydroxypropan-2-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml Dioxan wurden 0.15 ml (0.59 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 16 h bei RT nachgerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit etwas 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurden 15 mg (37% d. Th., 74% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.00 (m, 2 H), 1.07 - 1.35 (m, 2 H), 1.38 - 1.51 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.69 - 1.83 (m, 3 H), 2.08 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.89 - 3.01 (m, 1 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 3.52 (d, 3 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 3 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 7.70 - 7.88 (m, 6 H), 7.92 - 8.06 (m, 3 H), 8.23 - 8.34 (m, 1 H), 10.50 - 10.61 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 655 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 73

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-methyl-N-[(3*S*)-1-methylpiperidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung aus 94.2 mg (0.1 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(2'-methyl-4'-{[(3*S*)-1-methylpiperidin-3-yl]carbonyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 4.4 ml Dioxan wurden 0.4 ml (1.58 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 16 h bei RT nachgerührt.

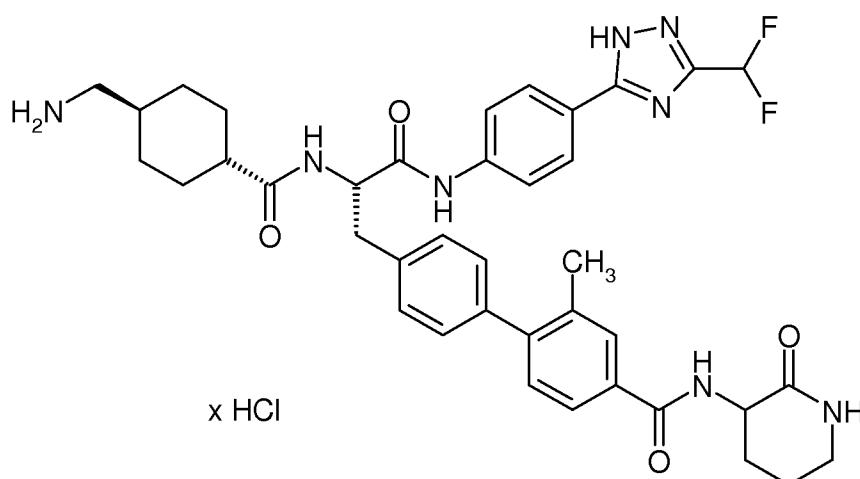
- 10 Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Dioxan nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 63 mg (80% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.02 (m, 2 H), 1.23 (s, 3 H), 1.41 - 1.63 (m, 3 H), 1.68 - 1.84 (m, 6 H), 1.87 - 1.97 (m, 2 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 4 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 3.10 - 3.20 (m, 1 H), 4.18 - 4.30 (m, 1 H), 4.71 - 4.80 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.84 (m, 5 H), 8.03 (d, 2 H), 8.28 - 8.34 (m, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 10.35 (br. s, 1 H), 10.58 (s, 1 H), 10.93 (br. s, 1 H).
- 15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 678 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 74

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-({4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(2-oxopiperidin-3-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung aus 47 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{{(2*S*)-1-({4-[3-(difluormethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-(2'-methyl-4'-[2-oxopiperidin-3-yl]carbonyl]biphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl}carbonyl)cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml Dioxan wurden 187 μ l (0.75 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde für 72 h bei RT nachgerührt. Das
 10 ausgefallene Produkt wurde abgesaugt mit Dioxan nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 37 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

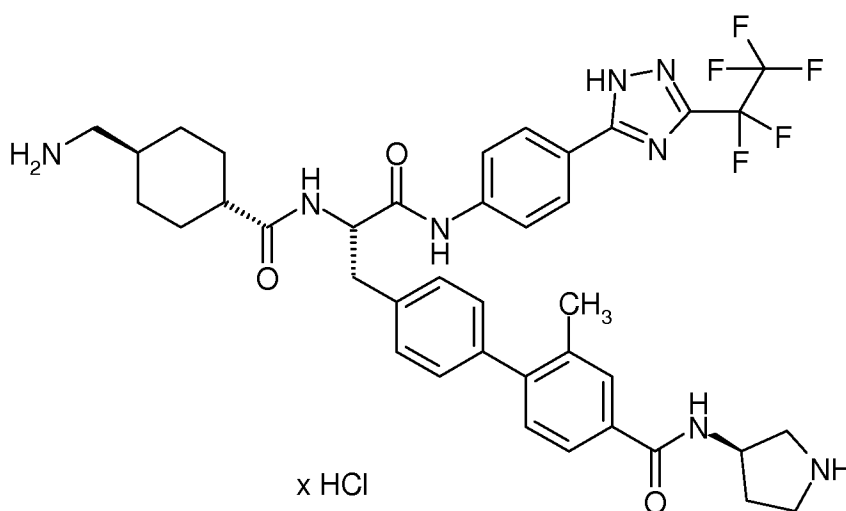
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.93 (d, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.55 - 1.61 (m, 1 H), 1.68 - 1.89 (m, 6 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.15 (t, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.96 (q, 1 H), 3.10 - 3.23 (m, 3 H), 4.28 - 4.45 (m, 1 H), 4.64 - 4.81 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.28 (d,
 15 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.65 (br. s., 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.80 (d, 5 H), 7.99 (d, 2 H), 8.28 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 14.61 - 15.01 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.70 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 727 [M-H-Cl]⁻.

- 396 -

Beispiel 75

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-({4-[3-(pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methyl-N-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

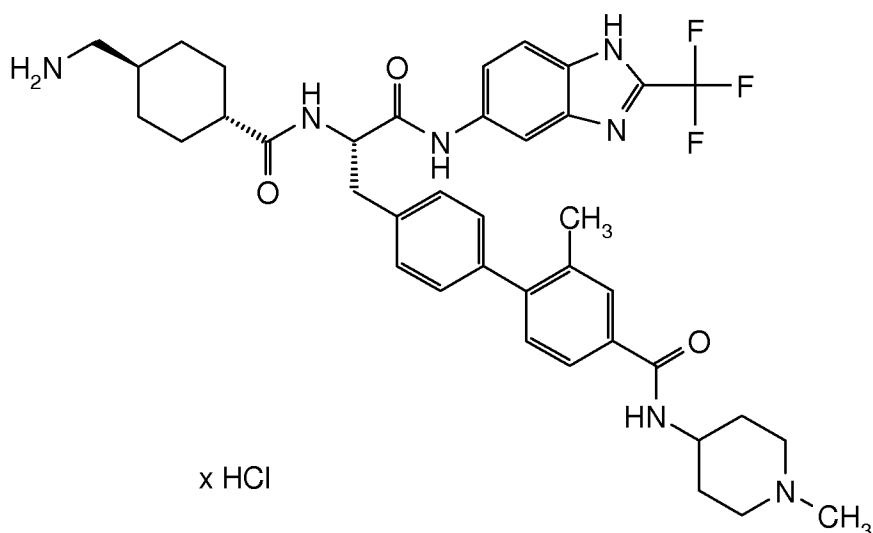
Zu einer Lösung aus 70.2 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-({4-[3-(pentafluorethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 3 ml Dioxan wurden 0.24 ml (0.97 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan
 10 zugegeben. Es wurde für 48 h bei RT nachgerührt. Der Ansatz wurde eingengt, in 1 ml Dimethylformamid aufgenommen und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit etwas 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 12 mg (23% d. Th.) der
 15 Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.91 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.58 (d, 1 H), 1.69 - 1.83 (m, 3 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 2.09 - 2.21 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 3.10 - 3.32 (m, 4 H), 4.57 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.73 - 7.88 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 8.74 (m, 1 H), 9.12 (br. s, 1 H),
 20 9.32 (br. s, 1 H), 10.55 (br. s., 1 H), 15.40 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 2): Rt = 1.73 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 767 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 76

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 72.9 mg (0.09 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 4 ml 1,4-Dioxan wurde mit 1 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 55 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

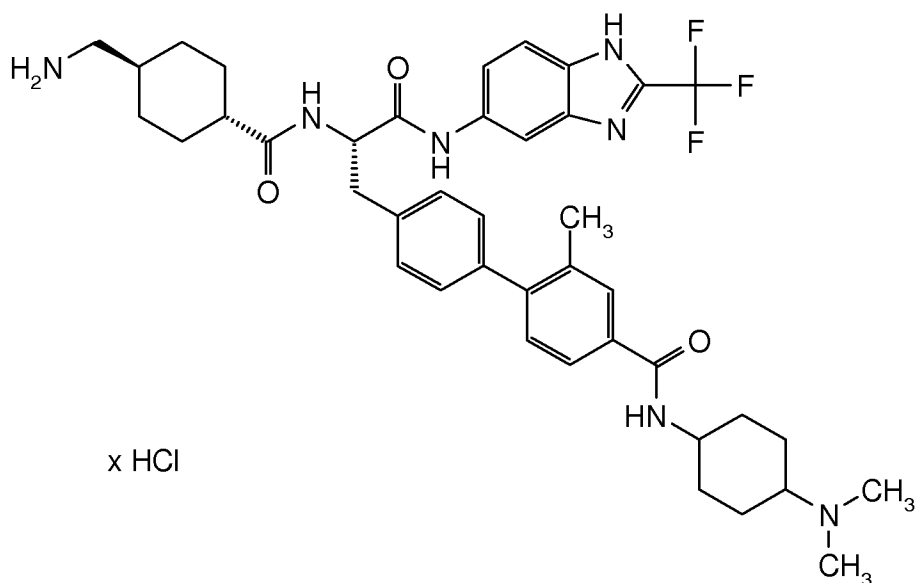
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.06 - 1.35 (m, 2 H), 1.39 - 1.63 (m, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.85 - 2.04 (m, 4 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.69 - 2.79 (m, 3 H), 2.90 - 3.19 (m, 4 H), 3.25 - 3.32 (m, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 7.13 - 7.30 (m, 3 H), 7.35 - 7.49 (m, 3 H), 7.68 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.89 (br. s., 3 H), 8.21 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 10.25 - 10.59 (m, 2 H).

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 716 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 77

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-[[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]propyl]-N-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 64.4 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[[2*S*]-3-(4'-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[[2-(trifluormethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino]propan-2-yl]carbonyl]cyclohexyl)methyl]carbamat in 4 ml 1,4-Dioxan wurde mit 1 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 3 h bei RT gerührt.

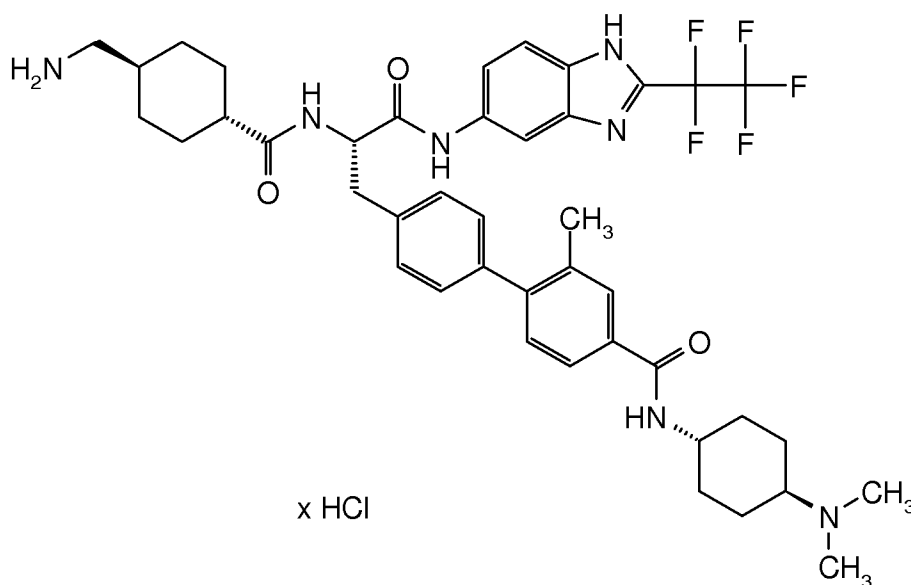
- 10 Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 52 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.05 (m, 2 H), 1.10 - 1.35 (m, 2 H), 1.35 - 1.89 (m, 9 H), 1.90 - 2.02 (m, 2 H), 2.03 - 2.24 (m, 5 H), 2.63 (t, 2 H), 2.71 (d, 6 H), 2.88 - 3.03 (m, 1 H), 3.15 (m, 2 H), 3.59 - 3.63 (m, 1 H), 3.72 - 3.85 (m, 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 3 H), 7.35 - 7.53 (m, 3 H), 7.63 - 7.78 (m, 3 H), 7.89 (br. s., 2 H), 8.21 (s, 1 H), 8.30 (dd, 1 H), 10.42 (m, 2 H).
- 15

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.62 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 744 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 78

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-*N*-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 101.5 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 8 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 99 mg (91% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

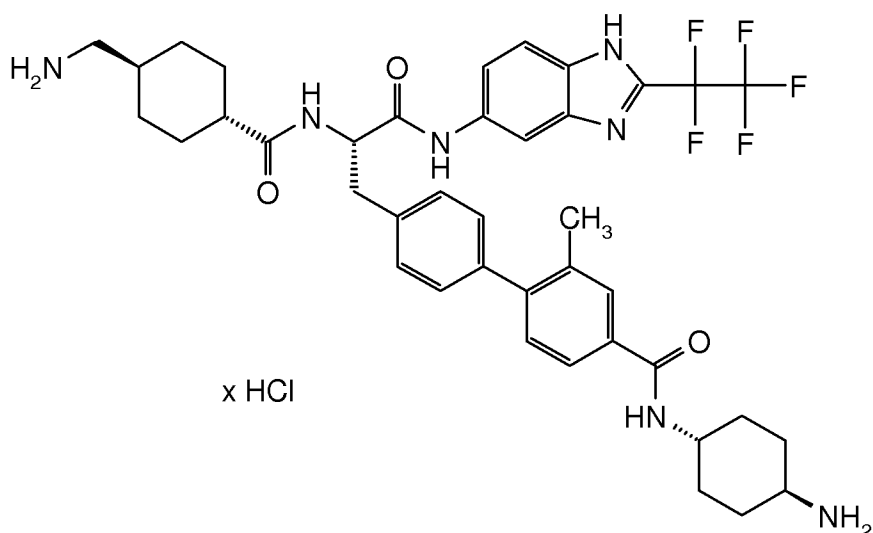
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.80 - 1.01 (m, 2 H), 1.10 - 1.33 (m, 2 H), 1.35 - 1.66 (m, 5 H), 1.74 (d, 5 H), 2.23 (m, 7 H), 2.58 - 2.77 (m, 9 H), 2.86 - 3.03 (m, 1 H), 3.05 - 3.27 (m, 2 H), 4.03 - 4.18 (m, 1 H), 4.66 - 4.90 (m, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 7.40 (m, 3 H), 7.71 (m, 3 H), 7.88 (br. s., 3 H), 8.23 (s, 3 H), 10.45 (s, 2 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 794 [M-H-HCl]⁻.

- 400 -

Beispiel 79

N-(*trans*-4-Aminocyclohexyl)-4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 110.5 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-3-[4'-({*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl]carbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbonyl]cyclohexyl)methyl]-carbamat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 1 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 17 mg (16% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

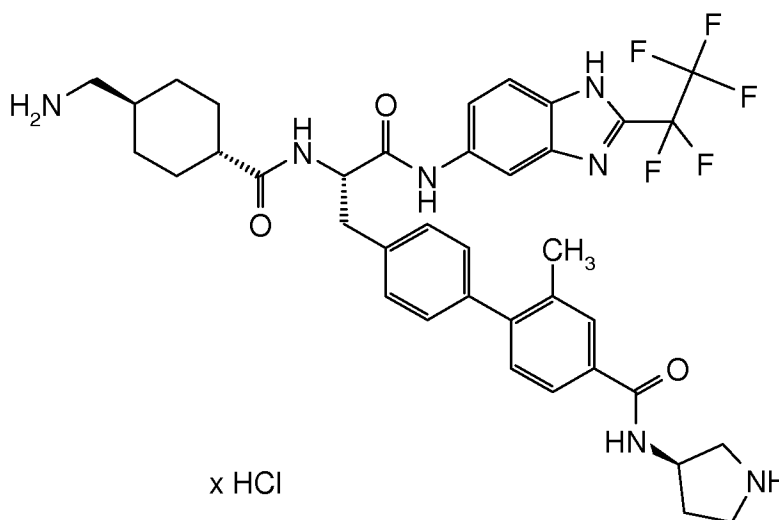
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 - 1.51 (m, 10 H), 1.66 - 1.82 (m, 3 H), 1.84 - 2.04 (m, 4 H), 2.21 (s, 4 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 2.90 - 3.06 (m, 2 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 4.63 - 4.88 (m, 1 H), 7.17 - 7.46 (m, 5 H), 7.57 - 7.93 (m, 10 H), 8.13 - 8.32 (m, 3 H), 10.31 (s, 1 H), 13.90 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.68 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 766 [M-H-HCl]⁻.

- 401 -

Beispiel 80

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

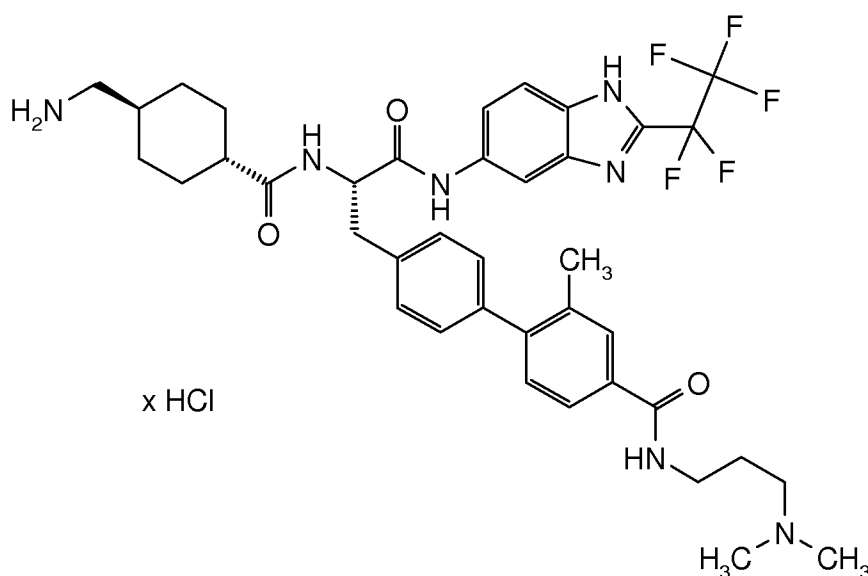
Eine Lösung von 96.3 mg (0.11 mmol) *tert*-Butyl-(3*R*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl]amino)methyl}cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 2 ml (8.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 2 ml einer 1M Hydrochlorid-Lösung versetzt, am Rotationsverdampfer eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.79 - 1.02 (m, 2 H), 1.11 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.63 (m, 2 H), 1.66 - 1.83 (m, 3 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 2.11 - 2.32 (m, 5 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.88 - 3.03 (m, 1 H), 3.07 - 3.29 (m, 2 H), 3.31 - 3.48 (m, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 4.68 - 4.86 (m, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 - 7.50 (m, 3 H), 7.68 - 7.90 (m, 6 H), 8.16 - 8.31 (m, 2 H), 8.73 (d, 1 H), 9.01 (br. s, 1 H), 9.24 (br. s, 1 H), 10.38 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 738 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 81

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

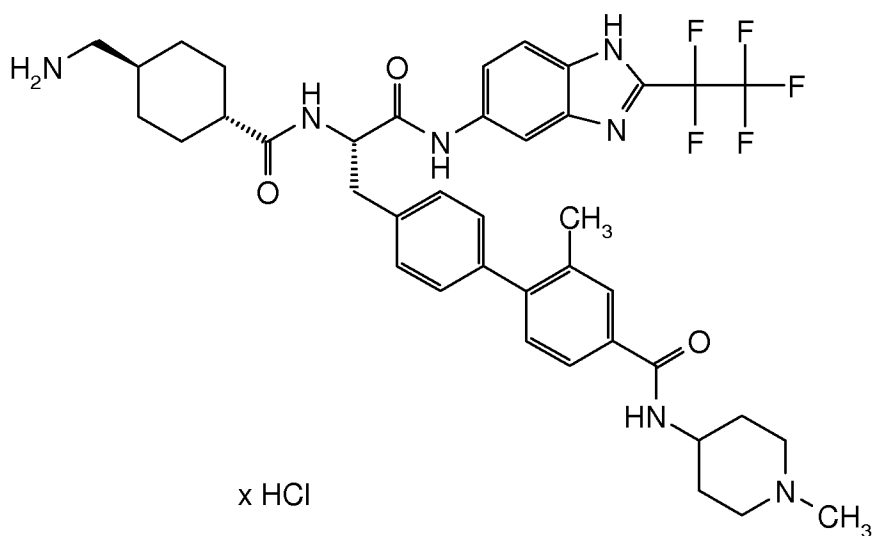
Eine Lösung von 42 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[3-(dimethylamino)propyl]-carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}-propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamat in 1 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.25 ml (2.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 34 mg (79% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.78 - 1.00 (m, 2 H), 1.09 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.65 (m, 2 H), 1.68 - 1.83 (m, 3 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 2.10 - 2.25 (m, 4 H), 2.63 (t, 2 H), 2.75 (d, 6 H), 2.91 - 3.02 (m, 1 H), 3.03 - 3.18 (m, 3 H), 3.35 (q, 2 H), 4.77 (d, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 3 H), 7.33 - 7.54 (m, 3 H), 7.63 - 7.98 (m, 6 H), 8.16 - 8.42 (m, 2 H), 8.70 (t, 1 H), 10.19 (br. s, 1 H), 10.44 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.66 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 754 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 82

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propyl]-2-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

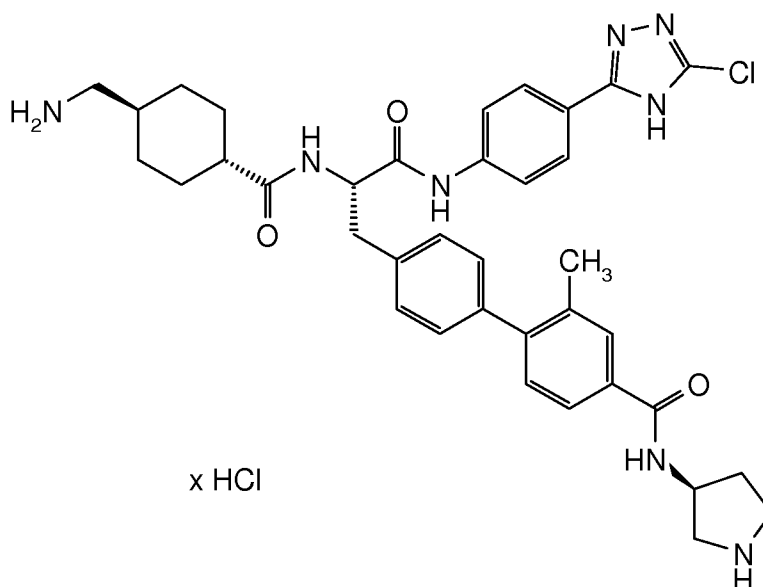
Eine Lösung von 22 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[2-(pentafluorethyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.5 ml (2.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 20 mg (93% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.02 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.64 (m, 2 H), 1.68 - 2.05 (m, 7 H), 2.12 - 2.25 (m, 4 H), 2.64 (br. s., 2 H), 2.73 (m, 3 H), 2.91 - 3.19 (m, 4 H), 3.36 - 3.48 (m, 3 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 4.71 - 4.84 (m, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.34 - 7.51 (m, 1 H), 7.63 - 7.87 (m, 6 H), 8.17 - 8.29 (m, 2 H), 8.41 - 8.57 (m, 1 H), 10.11 - 10.44 (m, 2 H), 13.83 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 766 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 83

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methyl-N-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

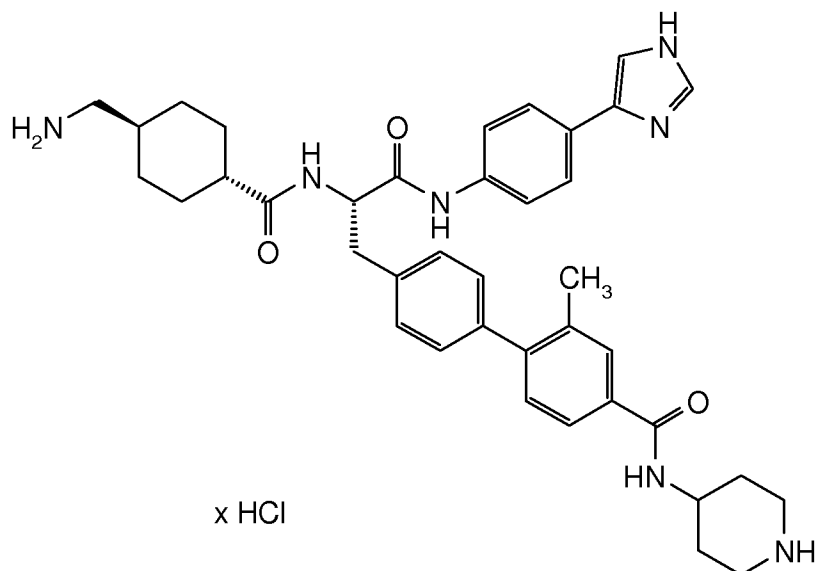
Eine Lösung von 48 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-(3*S*)-3-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-{[4-(3-chlor-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]pyrrolidin-1-carboxylat in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 1 ml (4.00 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Methanol/Wasser-Gradient, 0.01% Trifluoressigsäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, mit 5 ml einer 1M Hydrochlorid-Lösung versetzt, am Rotationsverdampfer eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 14 mg (35% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.08 - 1.34 (m, 2 H), 1.39 - 1.61 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 3 H), 1.93 - 2.06 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (br. s., 2 H), 2.90 - 3.02 (m, 1 H), 3.10 - 3.29 (m, 3 H), 3.37 - 3.42 (m, 2 H), 4.49 - 4.61 (m, 1 H), 4.65 - 4.83 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.78 (d, 2 H), 7.85 (br. s., 3 H), 7.93 (d, 2 H), 8.25 - 8.33 (m, 1 H), 8.53 (br. s., 3 H), 8.72 - 8.84 (m, 1 H), 9.15 (br. s., 1 H), 9.39 (br. s., 1 H), 10.53 (s, 1 H), 14.79 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 681 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 84

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[4-(1*H*-imidazol-4-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 134 mg (0.16 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-{[4-(1*H*-imidazol-4-yl)phenyl]-amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 6 ml Tetrahydrofuran wurde mit 1.25 ml (5 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum
- 10 getrocknet. Es wurden 93 mg (73% d. Th., 90% Reinheit) der Titelverbindung erhalten.

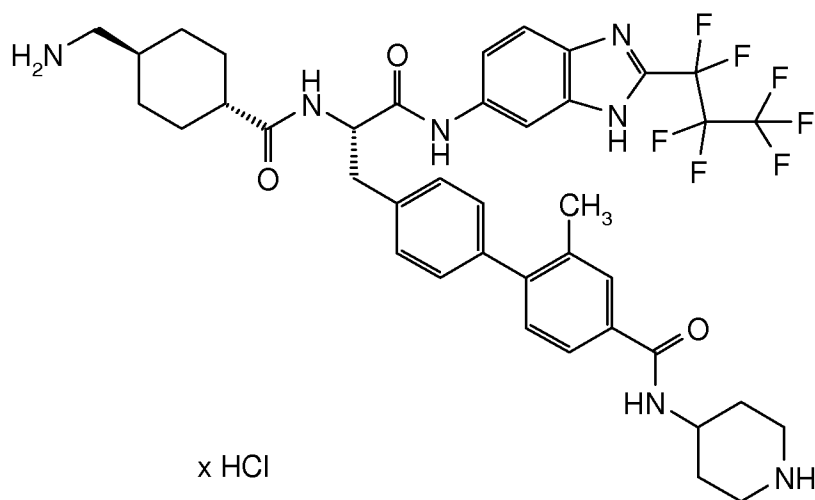
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 - 1.00 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 2 H), 1.43 - 1.60 (m, 2 H), 1.69 - 1.89 (m, 5 H), 1.96 (m, 2 H), 2.15 (t, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.61 (m, 2 H), 2.89 - 3.17 (m, 4 H), 3.25 - 3.34 (m, 2 H), 3.95 - 4.19 (m, 1 H), 4.65 - 4.84 (m, 1 H), 7.13 - 7.33 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.70 - 8.10 (m, 11 H), 8.20 - 8.40 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.85 - 9.26 (m, 3 H), 10.56 (br. s., 1 H), 14.82 (br. s., 1 H).

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.50 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 660 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 85

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[2-(heptafluorpropyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

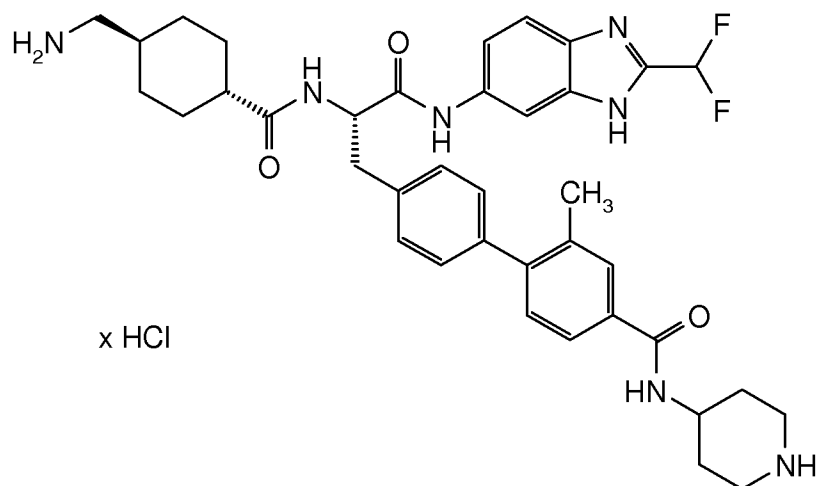
Eine Lösung von 62 mg (0.06 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-{[2-(heptafluorpropyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 2 ml Dioxan wurde mit 0.8 ml (3 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der entstandene Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 49 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 0.99 (m, 2 H), 1.09 - 1.35 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.68 - 1.88 (m, 5 H), 1.97 (m, 2 H), 2.10 - 2.26 (m, 4 H), 2.63 (t, 2 H), 2.90 - 3.06 (m, 3 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.47 (d, 1 H), 7.73 (dd, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.93 (br. s., 3 H), 8.24 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.96 (br. s., 2 H), 10.47 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.66 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 802 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 86

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[2-(difluormethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

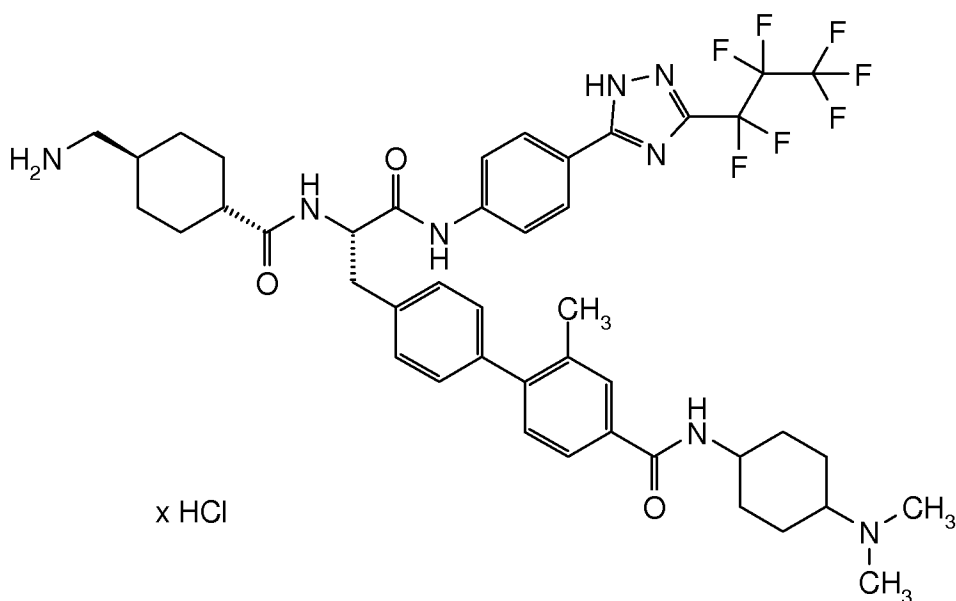
Eine Lösung von 127 mg (0.14 mmol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-{[2-(difluormethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]amino}-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.5 ml (2 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 3 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit Dioxan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 107 mg (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.84 - 1.00 (m, 2 H), 1.08 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.62 (m, 2 H), 1.78 (m, 5 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.93 - 3.05 (m, 3 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.24 - 3.35 (m, 2 H), 3.99 - 4.15 (m, 1 H), 4.66 - 4.84 (m, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 4 H), 7.35 - 7.44 (m, 3 H), 7.61 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.86 (br. s., 3 H), 8.14 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.80 (br. s, 2 H), 10.25 - 10.37 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.57 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 685 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 87

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-({4-[3-(heptafluoropropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-*N*-[4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

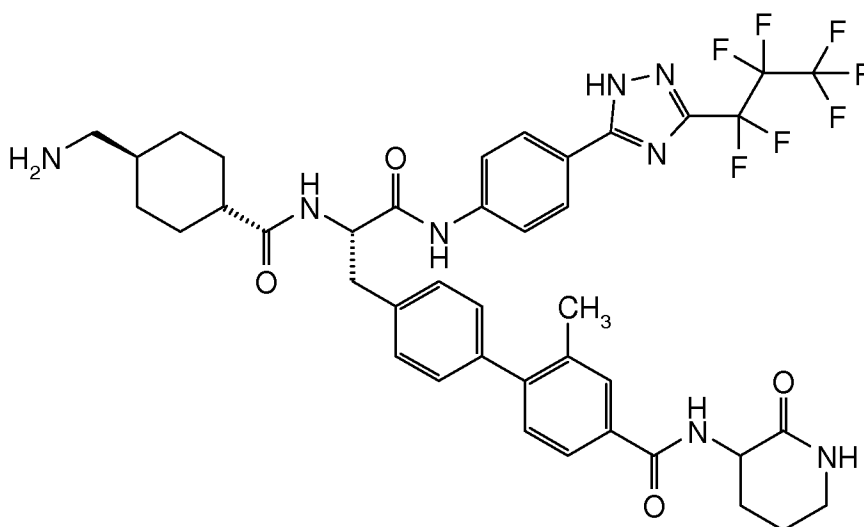
Eine Lösung von 75 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{{(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)-cyclohexyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-({4-[3-(heptafluoropropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-1-oxopropan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamat-Trifluoracetat in 3 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.2 ml (1 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 5 d bei
 10 RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit Dioxan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 54 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.85 - 1.02 (m, 2 H), 1.25 (d, 2 H), 1.38 - 1.67 (m, 5 H), 1.69 - 1.89 (m, 4 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.71 (d, 6 H), 2.98 (m, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.72 - 3.88 (m, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 7.20 - 7.29
 15 (m, 3 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.67 - 7.77 (m, 2 H), 7.79 - 7.90 (m, 5 H), 8.02 (d, 2 H), 8.31 (t, 2 H), 10.25 - 10.43 (m, 1 H), 10.57 (br. s., 1 H), 15.46 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.76 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 871 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 88

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-({4-[3-(heptafluorpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methyl-N-(2-oxopiperidin-3-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

x HCl

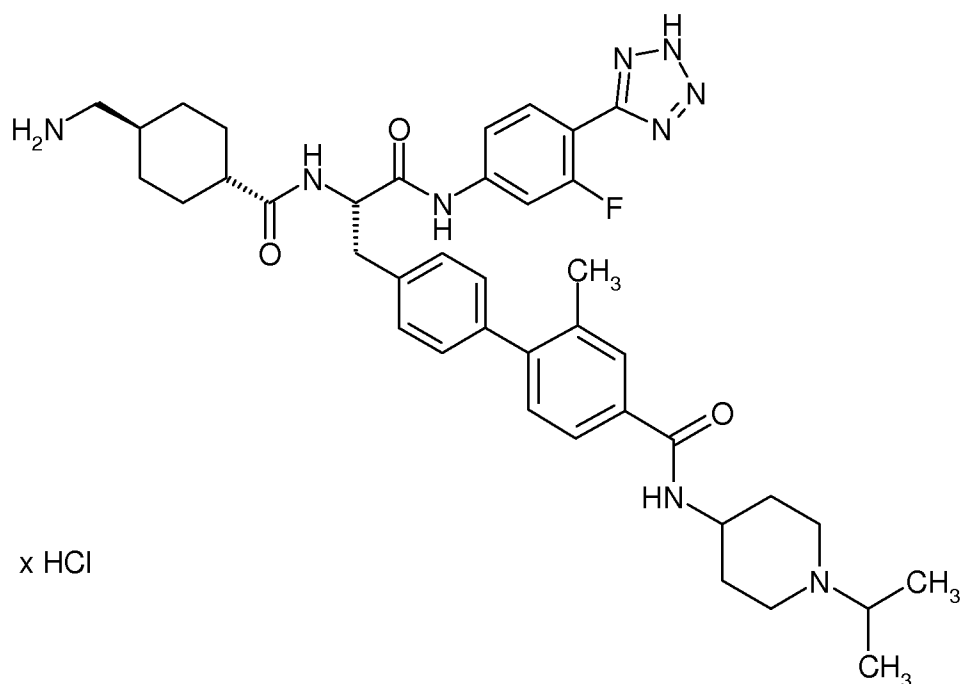
Eine Lösung von 50 mg (0.05 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-1-({4-[3-(heptafluorpropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[(2-oxopiperidin-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.2 ml (1 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 5 d bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit Dioxan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 43 mg (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.93 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 2 H), 1.41 - 1.62 (m, 2 H), 1.68 - 1.89 (m, 6 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 2.15 (t, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.64 (m, 2 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.29 (m, 3 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 4.64 - 4.83 (m, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.70 - 7.85 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 10.54 (s, 1 H), 15.40 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.86 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 844 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 89

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Suspension von 45 mg (0.082 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-{4'-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 3.3 ml Dichlormethan wurde mit 0.14 ml (0.54 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei 35°C gerührt.

10 Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt, der Rückstand abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 34 mg (77% d. Th.) der Titelverbindung.

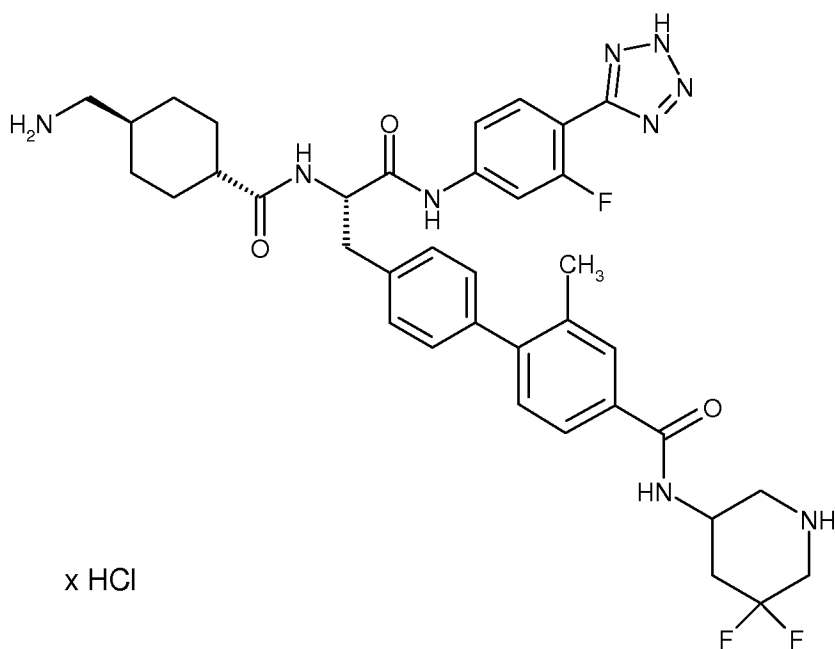
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.13 - 1.22 (m, 1 H), 1.26 (br. s., 3 H), 1.28 (br. s., 3 H), 1.39 - 1.53 (m, 1 H), 1.53 - 1.63 (m, 1 H), 1.67 - 1.84 (m, 4 H), 1.92 - 2.04 (m, 4 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.59 - 2.68 (m, 3 H), 2.87 - 3.03 (m, 2 H), 3.04 - 3.15 (m, 3 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 4.64 - 4.78 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 - 7.89 (m, 8 H), 7.96 - 8.07 (m, 1 H), 8.28 - 8.35 (m, 1 H), 8.50 - 8.57 (m, 1 H), 9.81 - 9.93 (m, 1 H), 10.76 (s, 1 H)

15

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 724.4 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 90

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-N-(5,5-difluoropiperidin-3-yl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Suspension von 29 mg (0.032 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-{4'-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2.0 ml Dichlormethan wurde mit 0.08 ml (0.32 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei 35°C gerührt.

10 Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt, der Rückstand abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 14 mg (52% d. Th.) der Titelverbindung.

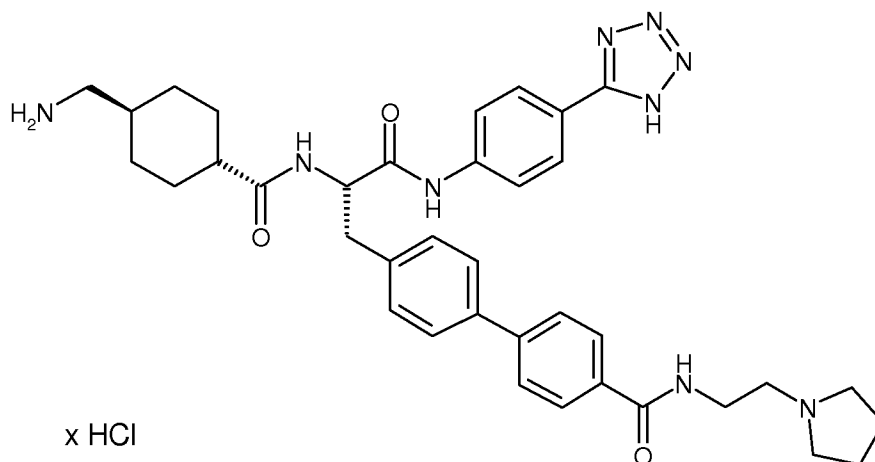
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.79 - 1.01 (m, 2 H), 1.13 - 1.30 (m, 3 H), 1.39 - 1.52 (m, 1 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 3 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.57 - 2.67 (m, 2 H), 2.95 - 3.07 (m, 2 H), 3.08 - 3.17 (m, 2 H), 3.52 - 3.61 (m, 1 H), 3.62 - 3.76 (m, 2 H), 4.31 - 4.51 (m, 1 H), 4.66 - 4.78 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.82 (m, 5 H), 8.02 (t, 1 H), 8.29 - 8.37 (m, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 10.82 (s, 1 H).

15

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 718.4 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 91

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Suspension von 61 mg (0.08 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-oxo-3-(4'-{[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 3.4 ml Dichlormethan wurde mit 0.2 ml (0.8 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei 35°C gerührt. Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt. Der Rückstand wurde abfiltriert, im Vakuum getrocknet und
- 10 chromatographisch via HPLC (Methode 7) gereinigt. Man erhielt 27 mg (45% d. Th.) der Titelverbindung.

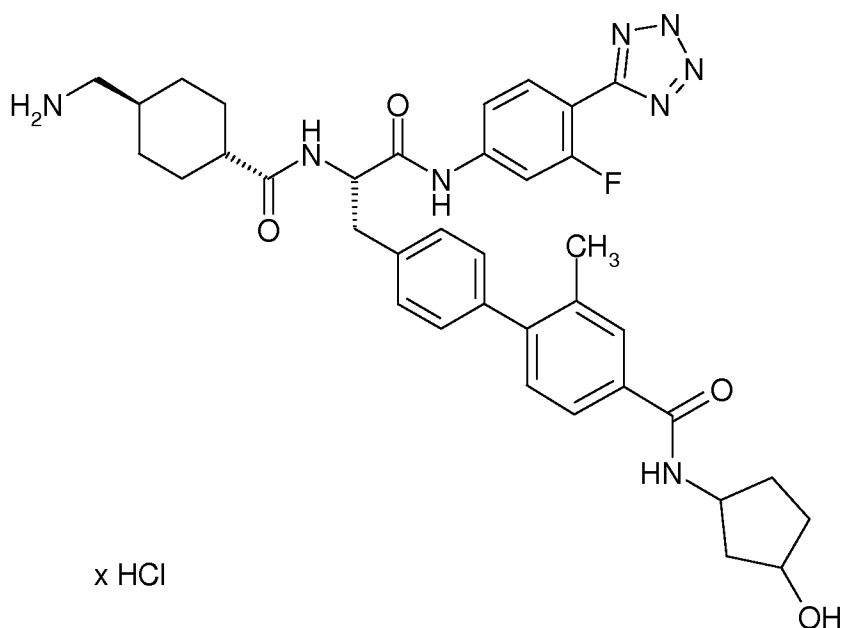
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.77 - 0.97 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 2 H), 1.34 - 1.49 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 1 H), 1.64 - 1.80 (m, 4 H), 2.06 - 2.18 (m, 1 H), 2.52 - 2.58 (m, 4 H), 2.58 - 2.67 (m, 5 H), 2.90 (dd, 2 H), 3.07 (dd, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 4.62 - 4.75 (m, 1 H), 7.38 (d, 2 H),

15 7.57 (d, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 7.71 (d, 2 H), 7.87 (m, 4 H), 8.11 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.42 - 8.50 (m, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 664.5 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 92

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-*N*-(3-hydroxycyclopentyl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Suspension von 45 mg (0.078 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-{4'-[(3-hydroxycyclopentyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 3.5 ml Dichlormethan wurde mit 0.14 ml (0.78 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei 35°C gerührt. Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt. Der Rückstand wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 24 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung.

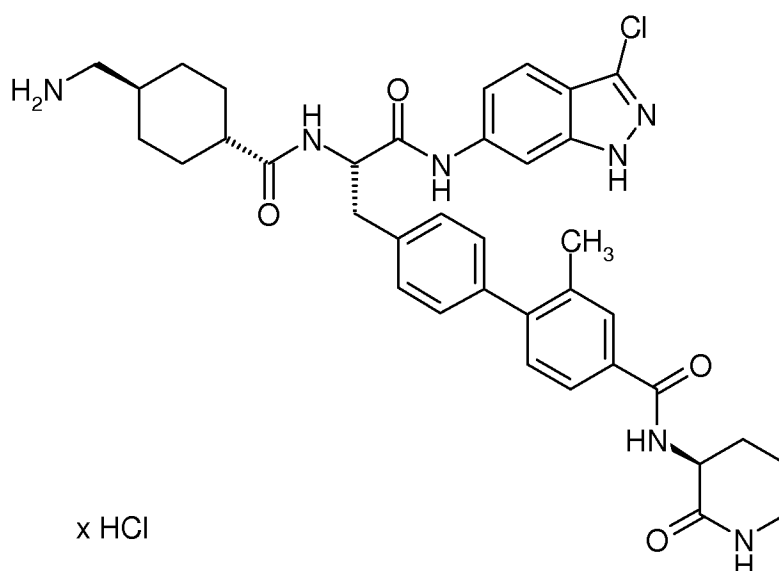
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82 - 0.99 (m, 2 H), 1.08 - 1.21 (m, 1 H), 1.22 - 1.30 (m, 2 H), 1.43 - 1.62 (m, 4 H), 1.66 - 1.80 (m, 6 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.61 (m, 2 H), 2.85 - 3.00 (m, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 4.15 - 4.27 (m, 1 H), 4.67 - 4.78 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.39 (d, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.77 - 7.91 (m, 4 H), 8.02 (t, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 2 H), 10.81 (s, 1 H).

15

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.77 min; MS (ESIpos): *m/z* = 684.6 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 93

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl)-2-methyl-N-[(3*S*)-2-oxopiperidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

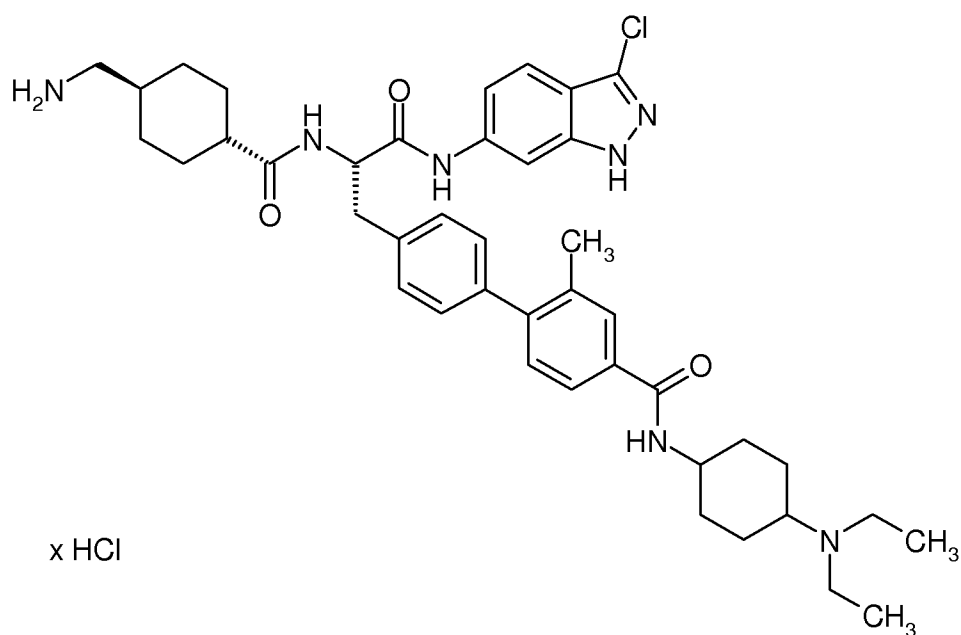
Eine Suspension von 14 mg (0.018 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-(2'-methyl-4'-{[(3*S*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 1.0 ml Dichlormethan wurde mit 0.045 ml (0.18 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt. Der Rückstand wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 9 mg (70% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.07 - 1.35 (m, 3 H), 1.38 - 1.50 (m, 1 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.66 - 1.88 (m, 7 H), 1.96 - 2.04 (m, 1 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.24 - 2.28 (m, 1 H), 2.59 - 2.67 (m, 2 H), 2.88 - 3.00 (m, 1 H), 3.08 - 3.20 (m, 3 H), 4.31 - 4.43 (m, 1 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 7.25 (m, 4 H), 7.37 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.66 - 7.82 (m, 6 H), 8.13 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 13.13 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 684.4 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 94

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl}-N-[4-(diethylamino)cyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-
Hydrochlorid



5

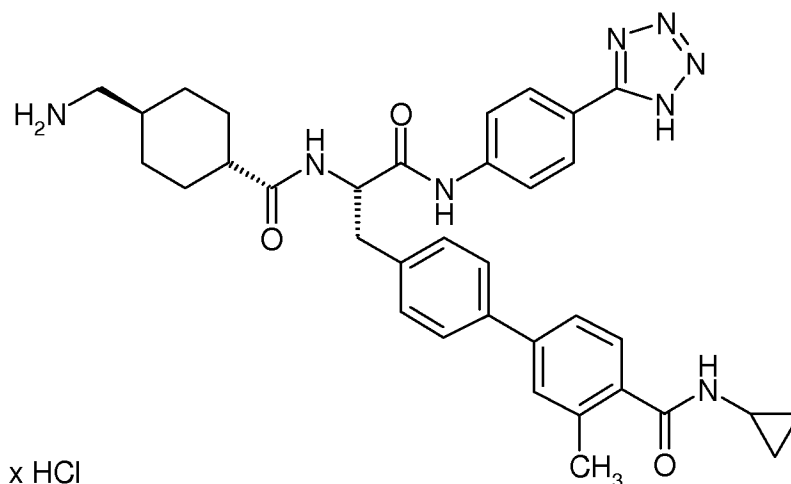
Eine Suspension von 14 mg (0.017 mmol) *tert*-Butyl-[[*trans*-4-[[*(2S)*-1-[(3-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-(4'-{[4-(diethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl]cyclohexyl)methyl]carbamate in 1.0 ml Dichlormethan wurde mit 0.04 ml (0.17 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingengt und der Rückstand chromatographisch via HPLC (Methode 8) gereinigt. Man erhielt 3 mg (20% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.91 - 1.00 (m, 6 H), 1.11 - 1.25 (m, 2 H), 1.26 - 1.42 (m, 4 H), 1.48 - 1.62 (m, 2 H), 1.66 - 1.80 (m, 4 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H), 2.08 - 2.15 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.55 - 2.61 (m, 3 H), 2.93 (dd, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 4.66 - 4.81 (m, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 5 H), 7.37 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 8.13 - 8.16 (m, 1 H), 8.26 - 8.38 (m, 2 H), 10.43 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 740.4$ $[M+H-HCl]^+$.

Beispiel 95

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-cyclopropyl-3-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Suspension von 88 mg (0.12 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-(cyclopropylcarbamoyl)-3'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}-cyclohexyl)methyl]carbamate in 3.6 ml Dichlormethan wurde mit 0.37 ml (1.46 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 48 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt, der Rückstand abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 62 mg (73% d. Th.) der
- 10 Titelverbindung.

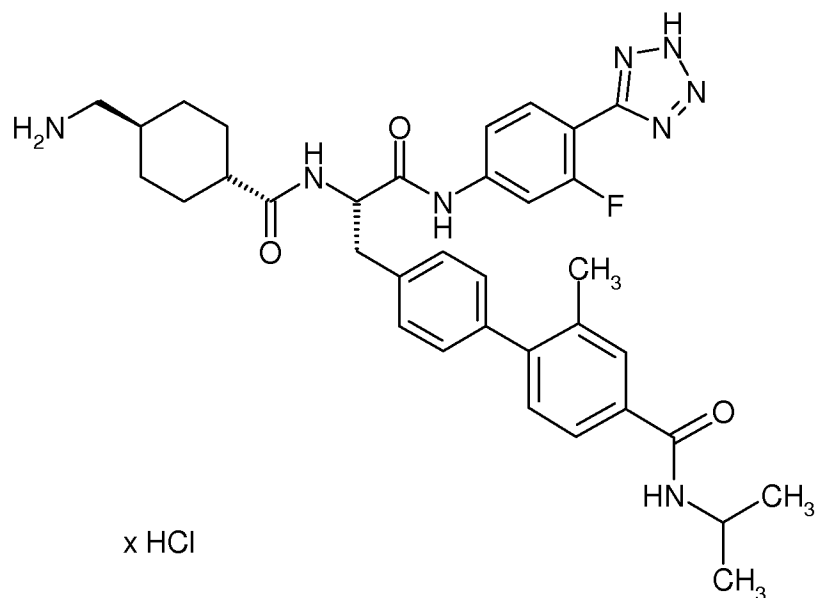
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.45 - 0.53 (m, 2 H), 0.61 - 0.69 (m, 2 H), 0.81 - 0.96 (m, 2 H), 1.08 - 1.30 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 1 H), 1.53 - 1.61 (m, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 3 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.56 - 2.62 (m, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 4.64 - 4.74 (m, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.57 (d, 2 H), 7.66 - 7.77 (m, 3 H), 7.80 (d, 2 H), 7.97 (d, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 10.49 (s, 1 H).

15

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.78 min; MS (ESIpos): *m/z* = 621.5 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 96

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropyl]-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Suspension von 54 mg (0.073 mmol) *tert*-Butyl-{{[*trans*-4-({(2*S*)-1-{{[3-fluor-4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]-carbamoyl)cyclohexyl]methyl}carbamoyl}amino)-3-oxopropyl]-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid in 3.6 ml Dichlormethan wurde mit 0.18 ml (0.73 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht bei 35°C gerührt. Anschließend wurde mit Acetonitril versetzt, der Rückstand abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 30 mg (59%
- 10 d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.79 - 1.01 (m, 2 H), 1.15 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.21 - 1.32 (m, 2 H), 1.39 - 1.63 (m, 3 H), 1.65 - 1.82 (m, 3 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.58 - 2.68 (m, 3 H), 2.87 - 3.02 (m, 1 H), 3.06 - 3.17 (m, 1 H), 4.01 - 4.18 (m, 1 H), 4.65 - 4.78 (m, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 7.65 - 7.93 (m, 8 H), 8.01 (t, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 10.76 (s, 1 H).

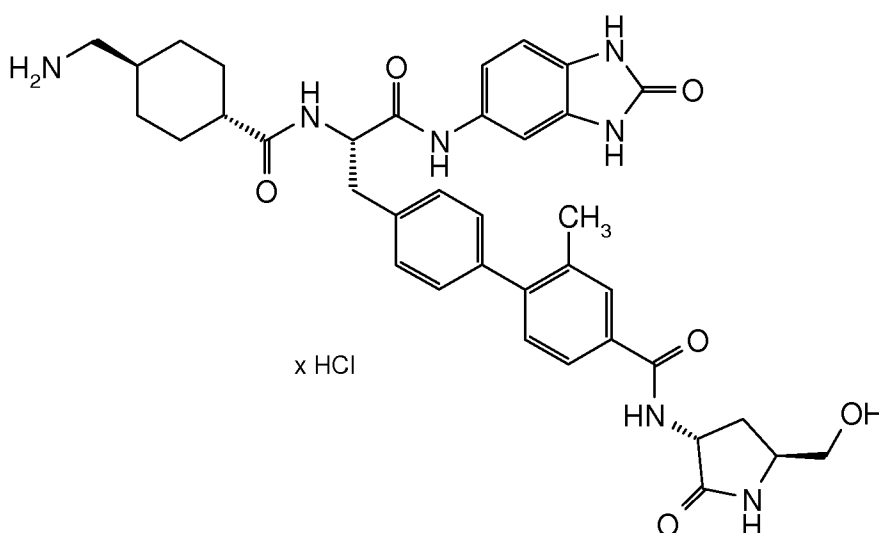
15

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.86 min; MS (ESIpos): *m/z* = 642.6 [M+H-HCl]⁺.

- 418 -

Beispiel 97

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-N-[(3*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

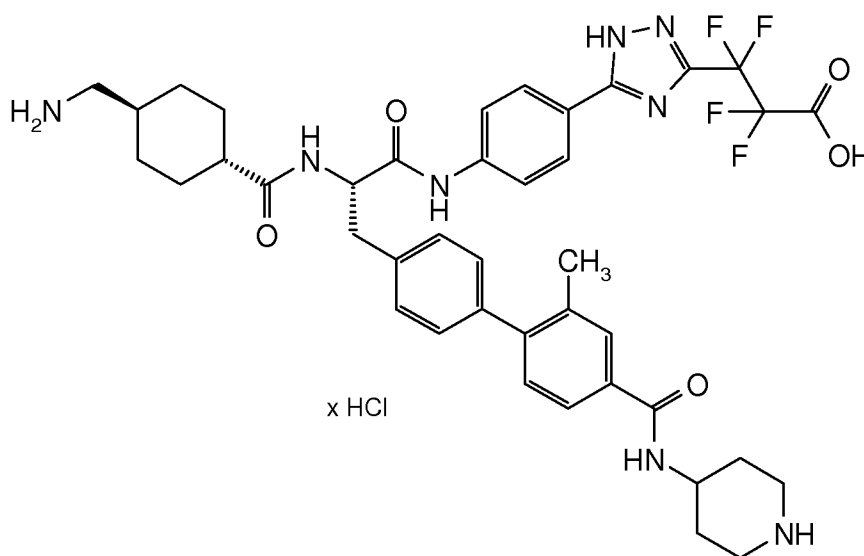
Eine Lösung von 80 mg (0.10 mmol) *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-3-(4'-{[(3*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propan-2-yl}carbonyl)cyclohexyl]methyl}carbamate in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.05 ml (0.20 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Es wurden nochmals 0.05 ml (0.20 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach 3 Tagen wurden 2 ml 1,4-Dioxan und 0.05 ml (0.20 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan zugegeben und 48 h bei RT gerührt. Es wurden nochmals 0.13 ml (0.50 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert. Der Rückstand wurde mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. 61 mg (76% d. Th., 92% Reinheit) der Titelverbindung wurden erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.80 - 1.04 (m, 3 H), 1.08 - 1.33 (m, 3 H), 1.39 - 1.60 (m, 3 H), 1.66 - 1.82 (m, 4 H), 2.01 - 2.17 (m, 2 H), 2.24 (s, 4 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.86 - 2.97 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 3.39 (d, 1 H), 4.59 - 4.77 (m, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H), 7.64 - 7.82 (m, 6 H), 7.91 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 680 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 98

3-{5-[4-({(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[2'-methyl-4'-(piperidin-4-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

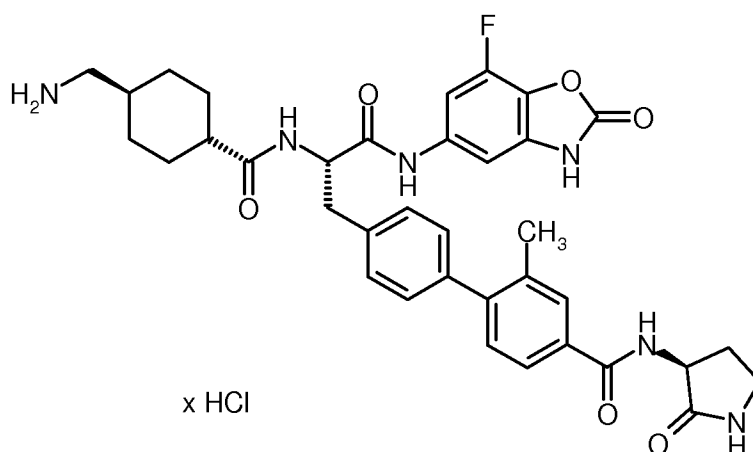
Eine Lösung von 57 mg (0.06 mmol) 3-[5-(4-{{(2*S*)-2-{{[*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl}cyclohexyl}carbonyl]amino}-3-(4'-{{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 2 ml 1,4-Dioxan wurde mit 0.02 ml (0.85 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit Acetonitril und Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. 51 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung wurden erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.34 (m, 2 H), 1.39 - 1.52 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 6 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 2.90 - 3.08 (m, 2 H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H), 3.27 - 3.37 (m, 2 H), 4.00 - 4.15 (m, 1 H), 4.67 - 4.79 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.38 (d, 2 H), 7.67 - 7.84 (m, 7 H), 7.96 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.58 (br. s, 1 H), 8.71 (br. s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 15.11 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.56 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 805 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 99

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(7-fluor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl}-2-methyl-N-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 32 mg (0.042 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-[(7-fluor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-(2'-methyl-4'-{[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamoyl]biphenyl-4-yl)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 1.5 ml Dichlormethan wurde mit 0.05 ml (0.21 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT und 2 h bei 40°C gerührt. Nach Zugabe weiterer 0.02 ml (0.08 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan und 2 h rühren bei RT wurde mit Acetonitril versetzt, der Niederschlag abfiltriert, mit etwas Acetonitril gewaschen und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 22 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung.

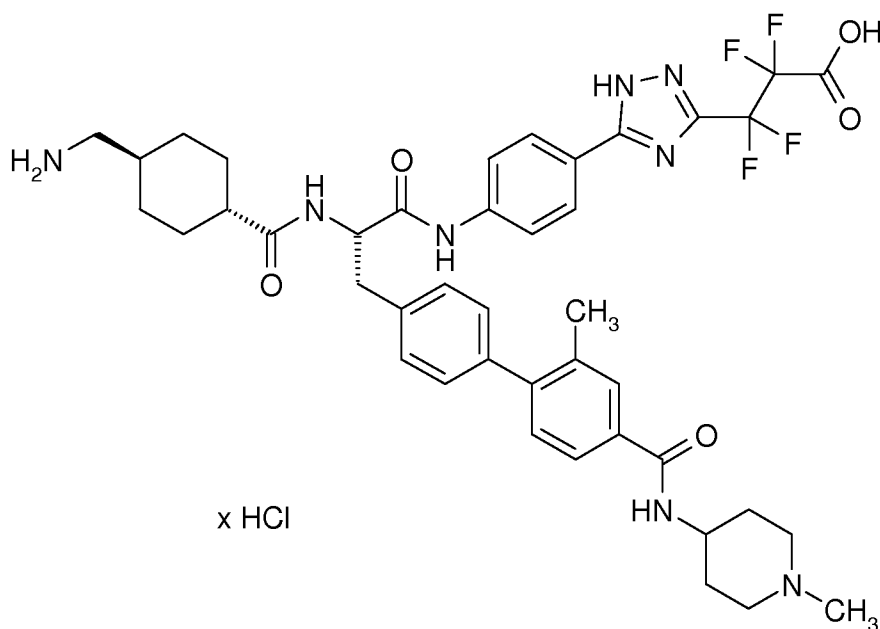
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.77 - 1.00 (m, 2 H), 1.07 - 1.34 (m, 2 H), 1.38 - 1.51 (m, 1 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 1.65 - 1.82 (m, 3 H), 1.94 - 2.04 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.28 - 2.40 (m, 1 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.92 (dd, 1 H), 3.09 (dd, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 2 H), 4.49 - 4.61 (m, 1 H), 4.61 - 4.72 (m, 1 H), 7.26 (m, 6 H), 7.37 (d, 2 H), 7.67 - 7.88 (m, 7 H), 8.24 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 10.32 - 10.46 (m, 1 H), 11.91 - 12.00 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 672.4 [M+H]⁺.

20 **Beispiel 100**

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid

- 421 -



Zu einer Lösung aus 44 mg (47 μ mol) 3-[5-(4-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]-biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in
 5 1.5 ml Dioxan wurden 0.18 ml (0.71 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über 48 h bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 42 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.33 (m, 2 H), 1.43 - 1.53
 10 (m, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 4 H), 1.86 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.63 (d, 2 H), 2.71 - 2.80 (m, 4 H), 2.97 (m, 2 H), 3.03 - 3.17 (m, 4 H), 3.26 - 3.32 (m, 2 H), 3.44 (m, 4 H), 3.96 - 4.09 (m, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.67 - 7.85 (m, 8 H), 7.97 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 10.01 - 10.19 (m, 1 H), 10.47 (br. s., 1 H), 15.07 (s, 1 H).

15 LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.58 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 819.4 [M-H-HCl]⁺.

Alternative Herstellung:

Zu einer Lösung aus 7.4 g (8 mmol) 3-[5-(4-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]-biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 80
 20 ml Dioxan wurden 30 ml (120 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über 3.5 h bei RT nachgerührt und regelmässig im Ultraschallbad behandelt. Es wurden 2 ml (8 mmol)

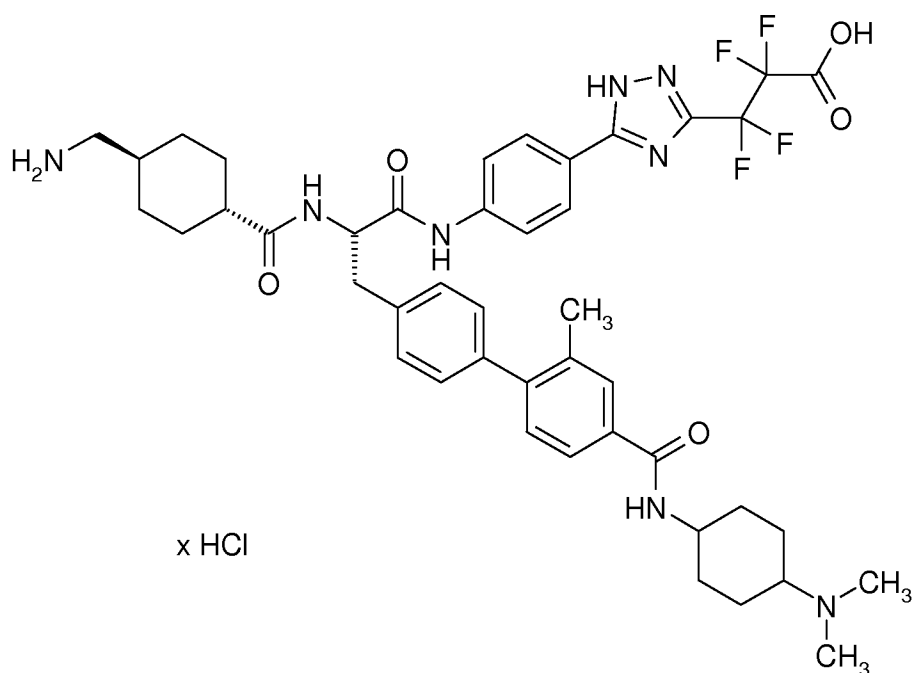
- 422 -

4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugeben und dann über 8 h bei RT nachgerührt und regelmässig im Ultraschallbad behandelt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mehrfach mit Diethylether nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 7.1 g (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = ppm 0.76 - 1.02 (m, 2 H), 1.12 - 1.35 (m, 2 H), 1.39 - 1.64 (m, 3 H), 1.67 - 1.93 (m, 4 H), 2.00 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.74 (m, 3 H), 2.89 - 3.01 (m, 1 H), 3.03 - 3.18 (m, 3 H), 3.41 - 3.47 (m, 2 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 4.62 - 4.83 (m, 1 H), 7.07 - 7.31 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.63 - 7.87 (m, 6 H), 7.98 (d, 2 H), 8.26 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 10.12 (br. s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 15.12 (br. s, 1 H).
- 10 LC-MS (Methode 12): R_t = 1.59 min; MS (ESIpos): m/z = 821.4 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Beispiel 101

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



15

Zu einer Lösung aus 13 mg (13 μmol) 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl}cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-(4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 0.6 ml Dioxan wurden 0.05 ml (0.2 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan

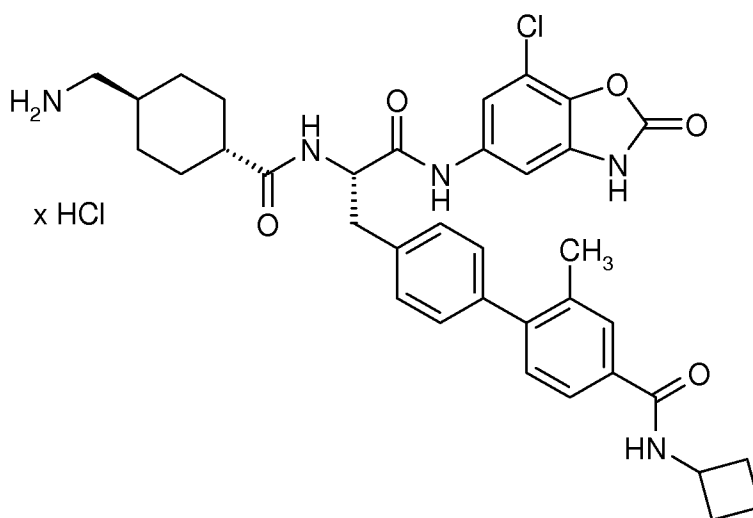
- 423 -

zugegeben. Es wurde über 16 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.83 - 0.99 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 2 H), 1.36 - 1.51 (m, 3 H), 1.52 - 1.64 (m, 3 H), 1.69 - 1.87 (m, 3 H), 1.92 - 2.01 (m, 2 H), 2.01 - 2.09 (m, 2 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.24 - 2.29 (m, 1 H), 2.59 - 2.65 (m, 2 H), 2.73 (m, 6 H), 2.88 - 2.99 (m, 2 H), 3.09 - 3.17 (m, 3 H), 3.76 - 3.87 (m, 2 H), 4.67 - 4.79 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.76 (m, 6 H), 7.97 (d, 2 H), 8.24 - 8.34 (m, 2 H), 9.89 - 10.01 (m, 1 H), 10.43 - 10.51 (m, 1 H), 15.02 - 15.18 (m, 1 H).
- 10 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.58 min; MS (ESIpos): m/z = 849.5 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 102

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl}-*N*-cyclobutyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



15

- Eine Suspension aus *tert*-Butyl-4'-{(2*S*)-1-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)-cyclohexyl)methyl}carbamate (27 mg, 0.036 mmol) in Dioxan (1.5 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.13 ml, 0.53 mmol) versetzt und 8 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoroessigsäure). Die
- 20

- 424 -

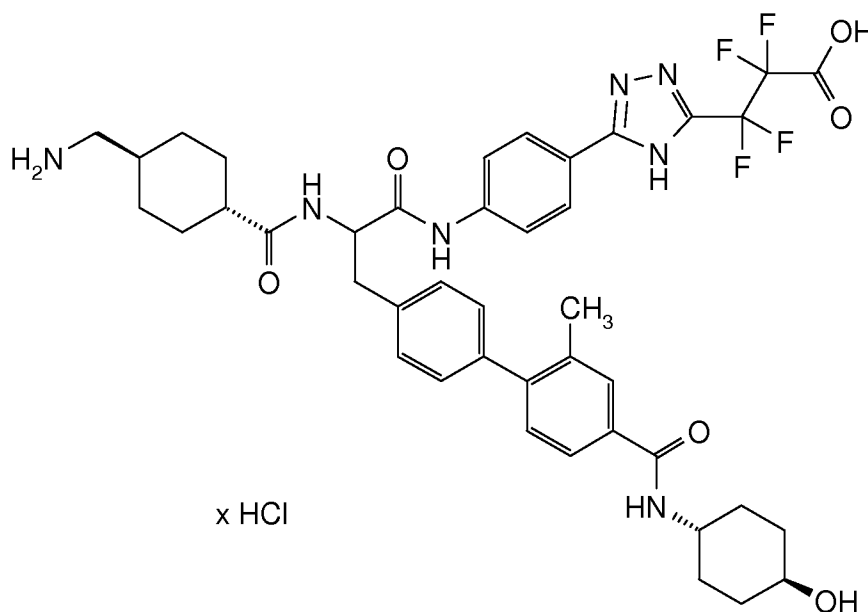
erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 16 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.85 - 1.00 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 3 H), 1.47 (br. s, 1 H), 1.59 (d, 1 H), 1.64 - 1.82 (m, 5 H), 2.01 - 2.16 (m, 3 H), 2.22 (s, 4 H), 2.60 - 2.69 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.09 (dd, 1 H), 4.35 - 4.51 (m, 1 H), 4.61 - 4.72 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.34 - 7.39 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 7.66 - 7.78 (m, 5 H), 8.22 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 10.31 (s, 1 H), 11.92 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.80 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 656 [M-H-HCl]⁻.

10 **Beispiel 103**

3-[5-(4-{[2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{4'-([*trans*-4-hydroxycyclohexyl]carbonyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid (Enantiomeregemisch)



15 Zu einer Lösung aus 7 g (6.8 mol) 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-{{[*trans*-4-{[*tert*-Butoxycarbonyl]amino}-methyl]cyclohexyl]carbonyl]amino}-3-{4'-[*trans*-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclohexyl]-carbonyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 215 ml Dioxan wurden 17 ml (68 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde über 7 h bei RT teilweise im Ultraschallbad nachgerührt. Es wurden 8.5 ml
20 (34 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Es wurden 200 ml

- 425 -

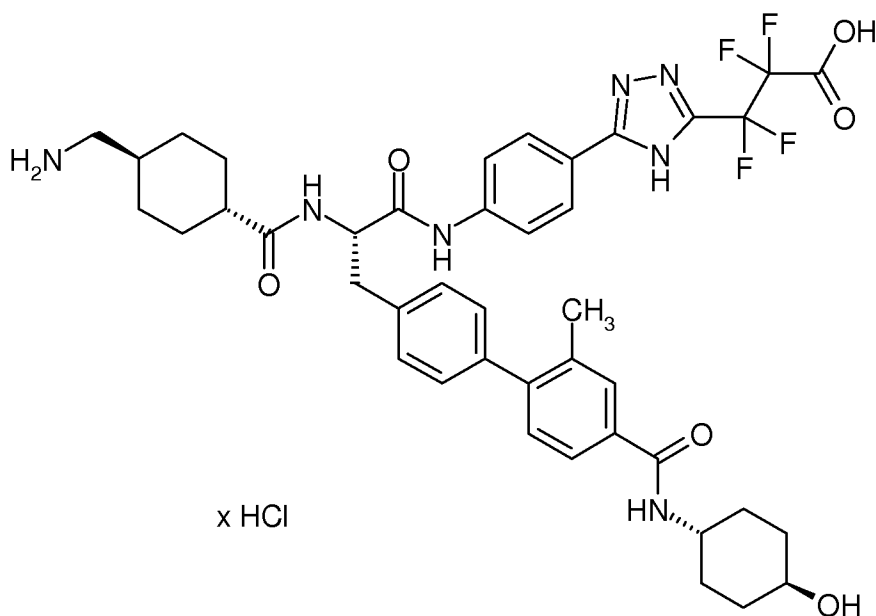
Acetonitril zugegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Es wurde mit Acetonitril und Diethylether nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 6 g (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 0.99 (m, 2 H), 1.13 - 1.30 (m, 4 H), 1.30 - 1.52 (m, 3 H), 1.53 - 1.61 (m, 1 H), 1.69 - 1.90 (m, 7 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.58 - 2.68 (m, 2 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 4.64 - 4.82 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.39 (d, 2 H), 7.66 - 7.84 (m, 7 H), 7.97 (d, 2 H), 8.13 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 15.13 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESIpos): m/z = 822.2 [M+H-HCl]⁺.

10 **Beispiel 104**

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid (Enantiomer 1)



3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (Enantiomer 1) (610 mg, 0.74 mmol) wurden mit 2 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan 15 min bei RT verrührt. Anschließend wurde die Mischung vollständig eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 636 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 426 -

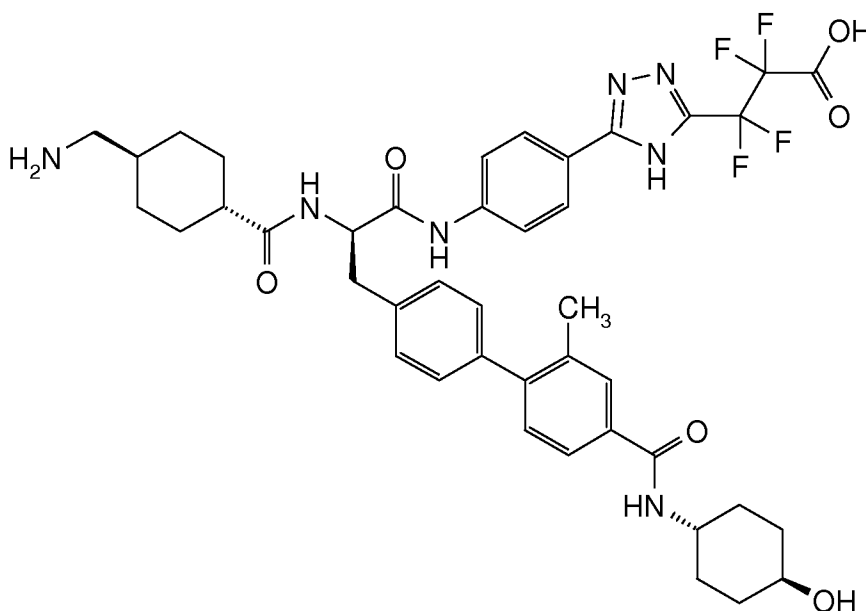
Chirale analytische HPLC: $R_t = 8.23$ min; >97% ee.

Spezifische Drehung: $[\alpha] = 46.9^\circ$ ($c = 0.420$ g/100 ml, Methanol, 20°C, 589 nm).

Analytik: Säule: Daicel Chiralpak ID 5 μ m 20 mm x 250 mm; Eluent: 65% iso-Hexan, 35% Ethanol + 5 g/L (-)-Camphersulfonsäure; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 260 nm.

5 Beispiel 105

3-[5-(4-{[(2*R*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (Enantiomer 2)



- 10 In Analogie zur Synthese von Beispiel 169 unter Verwendung von Methyl-3-[5-(4-{[(2*R*)-2-{{[(*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl]carbonyl}-amino}-3-{4'-[(*trans*-4-{[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]-amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat (Enantiomer 2) (32 mg, 0.03 mmol) wurden 15 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 15 Chirale analytische HPLC: $R_t = 7.21$ min; >97% ee.

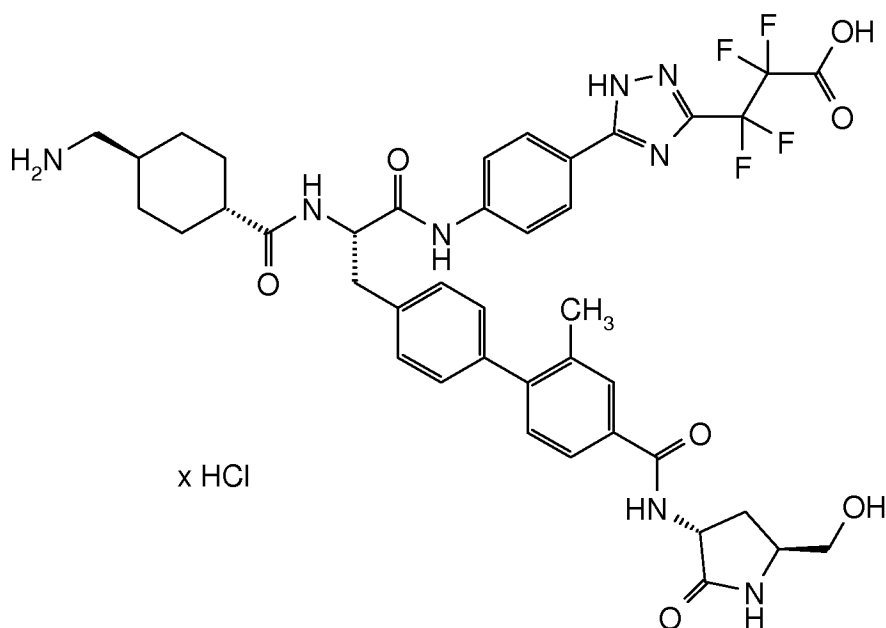
Spezifische Drehung: $[\alpha] = -54.9^\circ$ ($c = 0.241$ g/100 ml, DMSO, 20°C, 589 nm).

Analytik: Säule: Daicel Chiralpak ID 5 μ m 20 mm x 250 mm; Eluent: 65% iso-Hexan, 35% Ethanol + 5 g/L (-)-Camphersulfonsäure; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 260 nm.

- 427 -

Beispiel 106

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(4'-{[(3*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}-phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

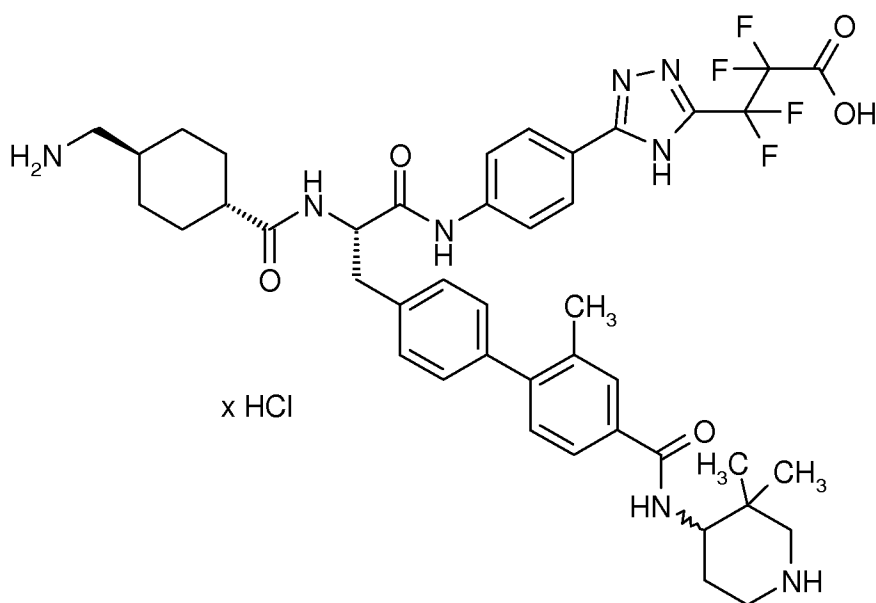
Zu einer Lösung aus 20 mg (21 μ mol) 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(4'-{[(3*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 0.72 ml Dioxan wurden 27 μ l (107 μ mol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der erhaltene Feststoff am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 19 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.78 - 1.03 (m, 2 H), 1.10 - 1.36 (m, 3 H), 1.40 - 1.65 (m, 2 H), 1.68 - 1.84 (m, 3 H), 2.01 - 2.28 (m, 6 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.88 - 2.98 (m, 1 H), 3.06 - 3.18 (m, 1 H), 3.39 (d, 2 H), 4.57 - 4.70 (m, 1 H), 4.71 - 4.85 (m, 1 H), 7.28 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.67 - 7.83 (m, 6 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 7.98 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 10.49 (s, 1 H), 15.15 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min; MS (ESIpos): m/z = 837,6 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 107

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{4'-[(3,3-dimethylpiperidin-4-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

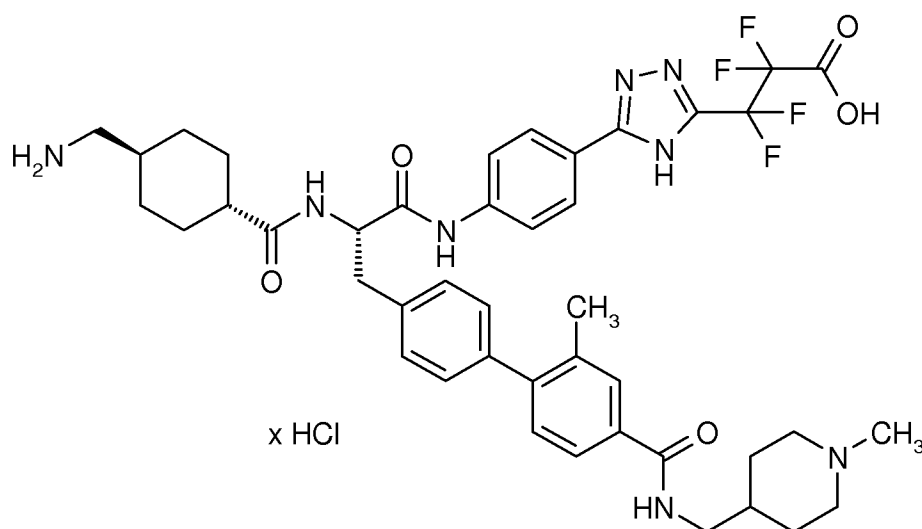
Zu einer Lösung aus 52 mg (50 µmol) 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-(4'-{[1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3,3-dimethylpiperidin-4-yl]carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 1 ml Dioxan wurden 189 µl (76 µmol) 4M
 10 Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 43 mg (94% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.84 - 0.99 (m, 5 H), 1.06 (s, 3 H), 1.15 - 1.33 (m, 2 H), 1.40 - 1.63 (m, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.89 - 2.02 (m, 1 H), 2.11 - 2.18 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.56 -
 15 2.71 (m, 3 H), 2.83 - 3.02 (m, 3 H), 3.04 - 3.20 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 4.08 - 4.20 (m, 1 H), 4.64 - 4.82 (m, 1 H), 7.15 - 7.32 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.63 - 7.93 (m, 6 H), 7.99 (d, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.57 (br. s., 1 H), 9.12 (br. s., 1 H), 10.55 (br. s., 1 H), 15.22 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESIpos): m/z = 835,5 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 108

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(2'-methyl-4'-{{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

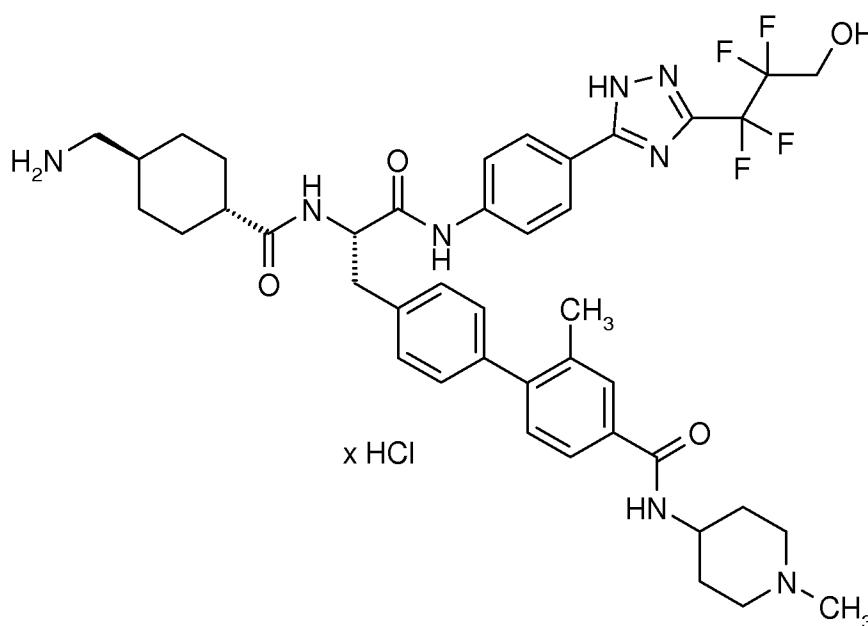
Zu einer Lösung aus 63 mg (67 μ mol) 3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(2'-methyl-4'-{{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 1 ml Dioxan wurden 252 μ l (1 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 31 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.81 - 1.02 (m, 2 H), 1.07 - 1.34 (m, 2 H), 1.45 (m, 4 H), 1.64 - 1.90 (m, 6 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.67 (m, 2 H), 2.71 (d, 2 H), 2.81 - 3.02 (m, 3 H), 3.07 - 3.23 (m, 4 H), 3.39 (d, 3 H), 4.67 - 4.84 (m, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.65 - 7.90 (m, 6 H), 7.98 (d, 2 H), 8.28 (d, 1 H), 8.50 - 8.66 (m, 1 H), 9.92 (br. s., 1 H), 10.51 (br. s., 1 H), 15.18 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.57 min; MS (ESIpos): *m/z* = 835.5 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 109

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methyl-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

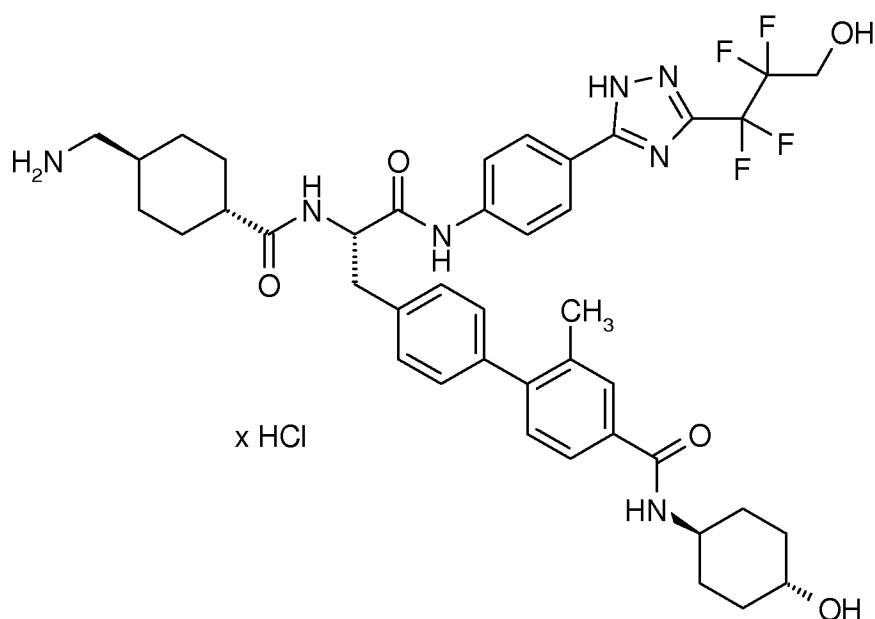
Zu einer Lösung aus 55.8 mg (62 μ mol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate in 2 ml Dioxan wurden 154 μ l (0.62 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 46 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.78 - 1.02 (m, 2 H), 1.11 - 1.37 (m, 2 H), 1.42 - 1.63 (m, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.85 - 2.05 (m, 4 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.73 (m, 3 H), 2.89 - 3.19 (m, 4 H), 3.43 (m, 2 H), 4.03 (m, 3 H), 4.66 - 4.80 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.71 - 7.90 (m, 7 H), 8.00 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 10.29 (br. s, 1 H), 10.51 (br. s., 1 H), 15.11 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 805.2 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 110

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-*N*-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

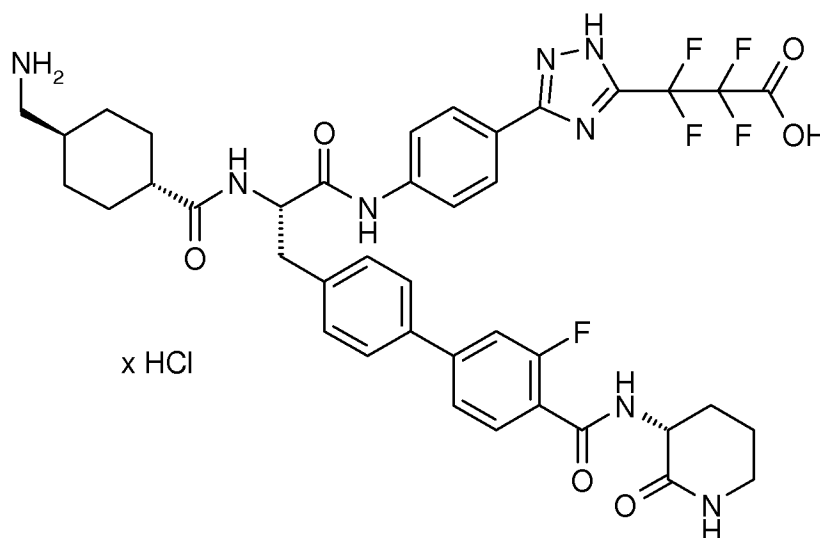
Zu einer Lösung aus 57.9 mg (64 μ mol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-hydroxypropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)-methyl]carbamate in 2 ml Dioxan wurden 159 μ l (0.64 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan
 10 zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde nochmals mit 2 ml Dioxan und 159 μ l (0.64 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 31 mg
 15 (55% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = ppm 0.79 - 1.02 (m, 2 H), 1.10 - 1.62 (m, 9 H), 1.66 - 1.90 (m, 7 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.88 - 3.00 (m, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 1 H), 4.03 (t, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 7.14 - 7.30 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.65 - 7.87 (m, 7 H), 7.99 (d, 2 H), 8.14 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 10.49 (br. s., 1 H), 15.07 (br. s., 1 H).
 20

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 808.4 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Beispiel 111

3-[3-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(3'-fluor-4'-{[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

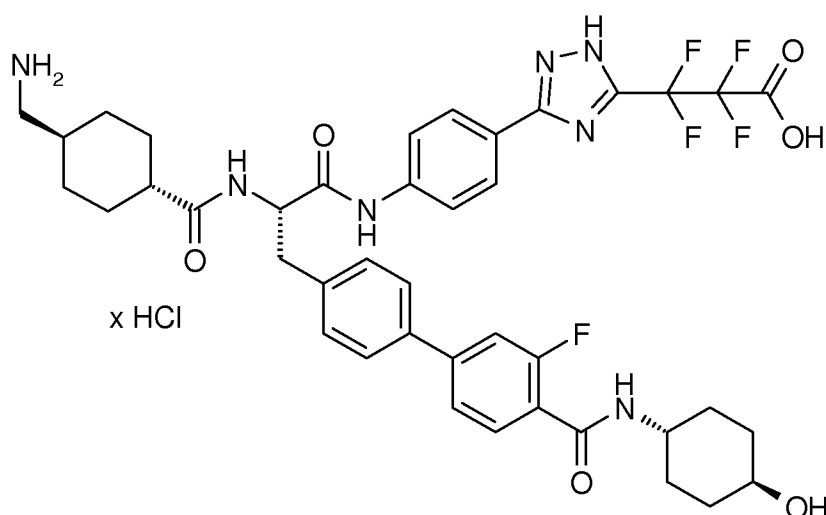
Zu einer Lösung aus 52 mg (56 μ mol) 3-[3-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-(3'-fluor-4'-{[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 2 ml Dioxan wurden 70 μ l (0,28 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 50 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.76 - 1.00 (m, 2 H), 1.10 - 1.33 (m, 3 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.67 - 1.90 (m, 6 H), 2.05 - 2.22 (m, 2 H), 2.59 - 2.77 (m, 3 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 2 H), 4.25 - 4.40 (m, 1 H), 4.65 - 4.77 (m, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.56 - 7.86 (m, 10 H), 7.97 (d, 2 H), 8.21 (d, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 10.49 (s, 1 H), 15.01 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.67 min; MS (ESIpos): *m/z* = 825.4 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 112

3-[3-(4-{[(2*S*)-2-({*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl)carbonyl}amino)-3-{3'-fluor-4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

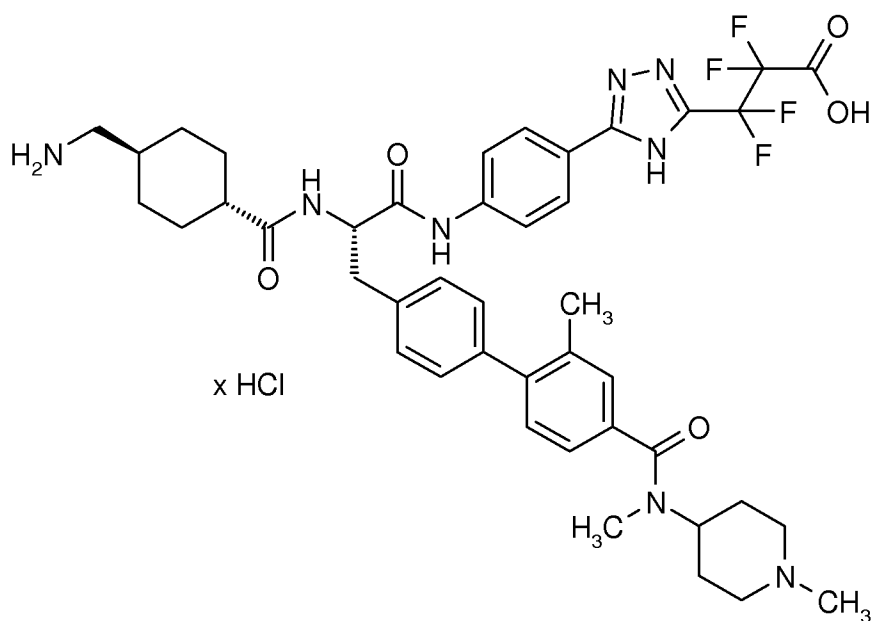
Zu einer Lösung aus 17 mg (18 μ mol) 3-[3-(4-{[(2*S*)-2-({*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-{3'-fluor-4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 1 ml Dioxan wurden 23 μ l (0.09 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 10 Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Es wurde nochmals 23 μ l (0.09 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben und 3 h bei RT nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 16 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.74 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 - 1.51 (m, 8 H), 1.55 - 1.66 (m, 1 H), 1.68 - 1.90 (m, 6 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 4.67 - 4.78 (m, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.69 (m, 7 H), 7.79 (d, 2 H), 7.96 (d, 2 H), 8.09 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 15.03 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESIpos): m/z = 826.5 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 113

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

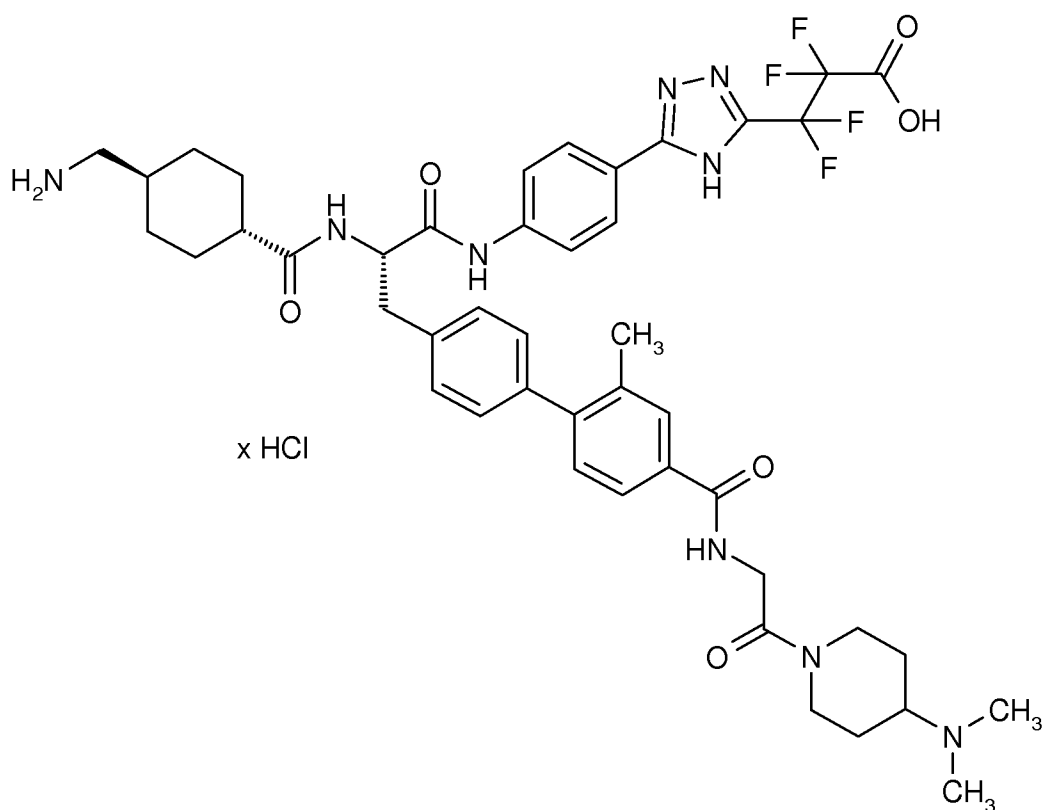
Zu einer Lösung aus 23 mg (24 µmol) 3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{{[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-{2'-methyl-4'-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 2 ml Dioxan wurden 92 µl (0.37 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 23 mg (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.76 - 1.03 (m, 2 H), 1.10 - 1.32 (m, 3 H), 1.39 - 1.52 (m, 1 H), 1.55 - 1.62 (m, 1 H), 1.68 - 1.93 (m, 5 H), 2.06 - 2.19 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.59 - 2.76 (m, 5 H), 2.81 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 2 H), 3.07 - 3.17 (m, 2 H), 3.41 - 3.54 (m, 3 H), 4.66 - 4.81 (m, 1 H), 7.13 - 7.34 (m, 5 H), 7.39 (d, 2 H), 7.67 - 7.82 (m, 5 H), 7.97 (d, 2 H), 8.25 (d, 1 H), 10.11 (br. s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 15.12 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.54 min; MS (ESIpos): *m/z* = 835.4 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 114

3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-[4'-({2-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}-amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure-Hydrochlorid



5

Zu einer Lösung aus 67 mg (67 μ mol) 3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-({2-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure in 1 ml Dioxan wurden 252 μ l (1 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 64 mg (91% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.86 - 1.01 (m, 2 H), 1.12 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.53 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.70 - 1.83 (m, 3 H), 2.01 - 2.20 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.64 (m, 2 H), 2.72 (d, 6 H), 2.91 - 3.18 (m, 4 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 4.04 - 4.25 (m, 4 H), 4.42 - 4.57 (m, 2 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.28 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.80 (m, 7 H), 7.98 (d, 2 H), 8.26 (d, 1 H), 8.54 (t, 1 H), 10.38 - 10.61 (m, 2 H), 15.01 - 15.23 (m, 1 H).

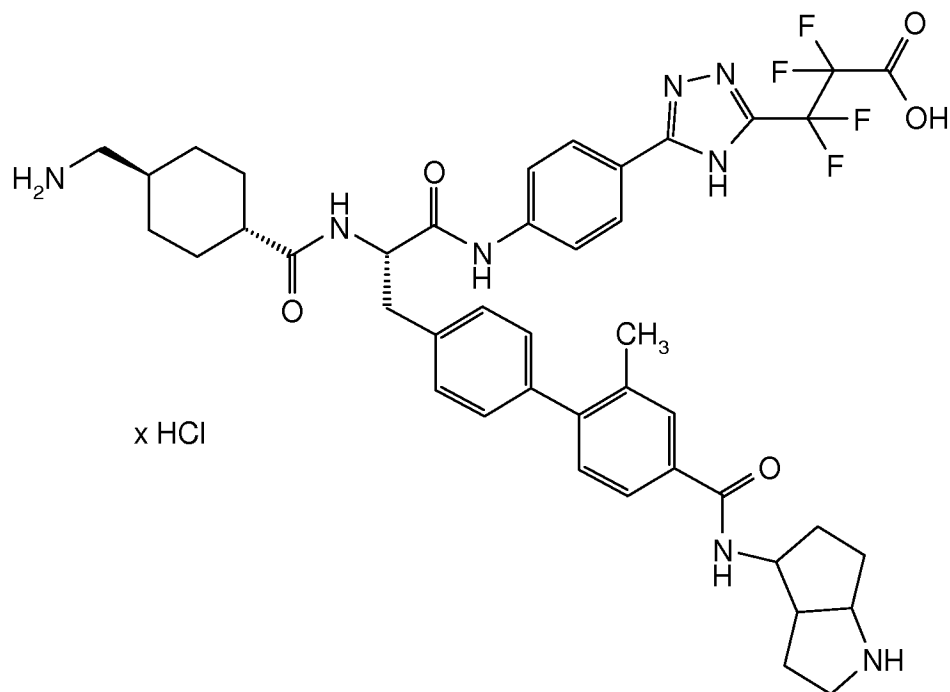
15

- 436 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 892.6$ $[M+H-HCl]^+$.

Beispiel 115

3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-[2'-methyl-4'-(octahydrocyclopenta[b]pyrrol-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



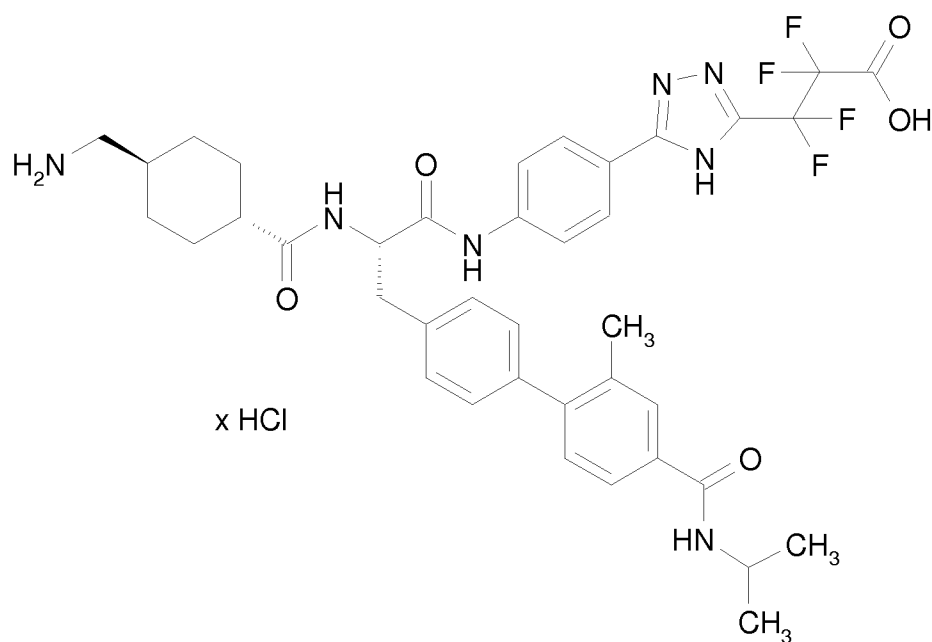
Zu einer Lösung aus 26 mg (26 μ mol) 3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]-carbonyl}amino)-3-[2'-methyl-4'-(octahydrocyclopenta[b]pyrrol-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 1 ml Dioxan wurden 96 μ l (0.38 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 24 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 0.79 - 1.02 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 3 H), 1.41 - 1.54 (m, 1 H), 1.76 (m, 9 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.91 - 3.19 (m, 4 H), 3.97 - 4.11 (m, 1 H), 4.16 - 4.32 (m, 1 H), 4.68 - 4.83 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.78 (m, 6 H), 7.97 (d, 2 H), 8.25 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.84 (br. s, 1 H), 9.19 (br. s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 14.98 - 15.19 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 833.3$ $[M+H-HCl]^+$.

Beispiel 116

3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure-Hydrochlorid



5

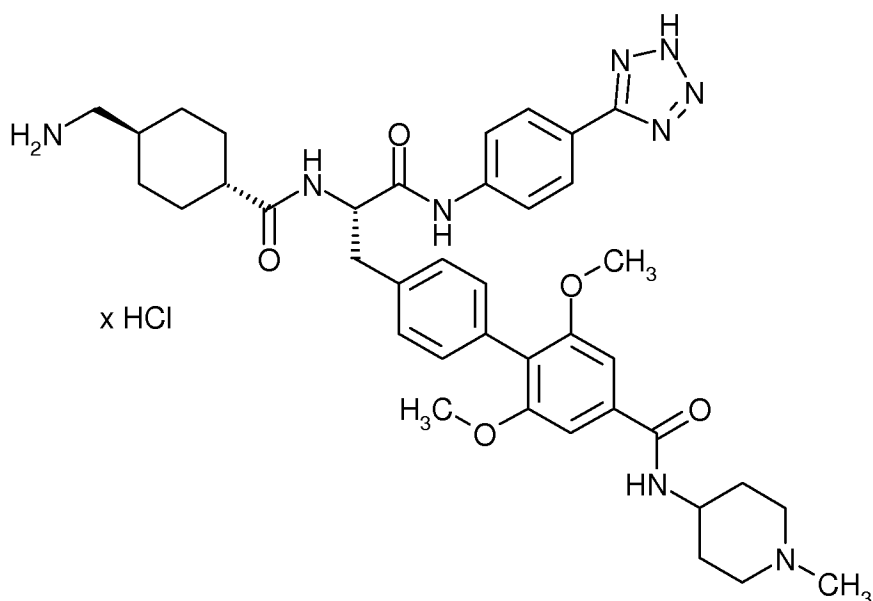
Zu einer Lösung aus 23 mg (26 μ mol) 3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure in 1 ml Dioxan wurden 99 μ l (0.48 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 21 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.75 - 1.02 (m, 2 H), 1.17 (d, 6 H), 1.22 - 1.33 (m, 1 H), 1.40 - 1.61 (m, 2 H), 1.65 - 1.84 (m, 3 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.75 - 2.81 (m, 1 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 3.10 - 3.20 (m, 1 H), 3.36 (d, 1 H), 4.04 - 4.16 (m, 1 H), 4.71 - 4.80 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.64 - 7.83 (m, 7 H), 7.97 (d, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 10.51 (br. s, 1 H), 15.16 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 766.4 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 117

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2,6-dimethoxy-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid
Hydrochlorid



5

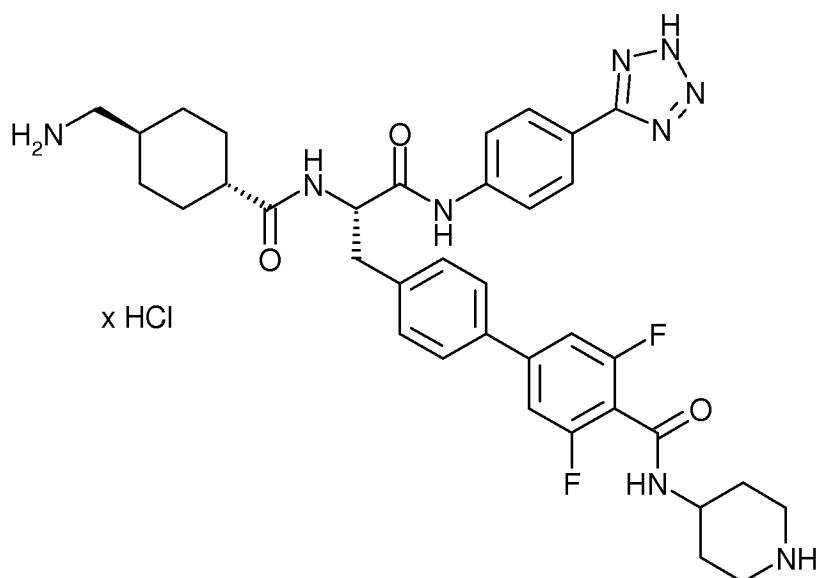
tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2',6'-dimethoxy-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]-
carbamate (60 mg, 0.07 mmol) wurde in 1.0 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.36 ml (1.46 mmol) 4M
Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT 1 h gerührt sowie über Nacht stehen
10 gelassen. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, anschließend mit 1.0 ml 4M Chlorwasserstoff
in Dioxan versetzt und bei RT 1 h nachgerührt sowie über Nacht stehen gelassen. Die
Reaktionsmischung wurde mit Dioxan verdünnt, der vorhandene Feststoff abfiltriert und dreimal
mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 49 mg
(81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 10.52 (br. s., 1H), 10.35-10.22 (m, 1H), 8.60-8.51 (m, 1H), 8.31-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.88-7.72 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 5H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.09-1.84 (m, 4H), 1.83-1.69 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.35-1.17 (m, 2H), 1.02-0.85 (m, 2H).

20 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 724 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 118

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3,5-difluor-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid
Hydrochlorid



5

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3,5-difluorbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat (42 mg, 0.05 mmol) wurde in 0.5 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.48 ml (1.91 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dioxan verdünnt, der vorhandene Feststoff abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 30 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

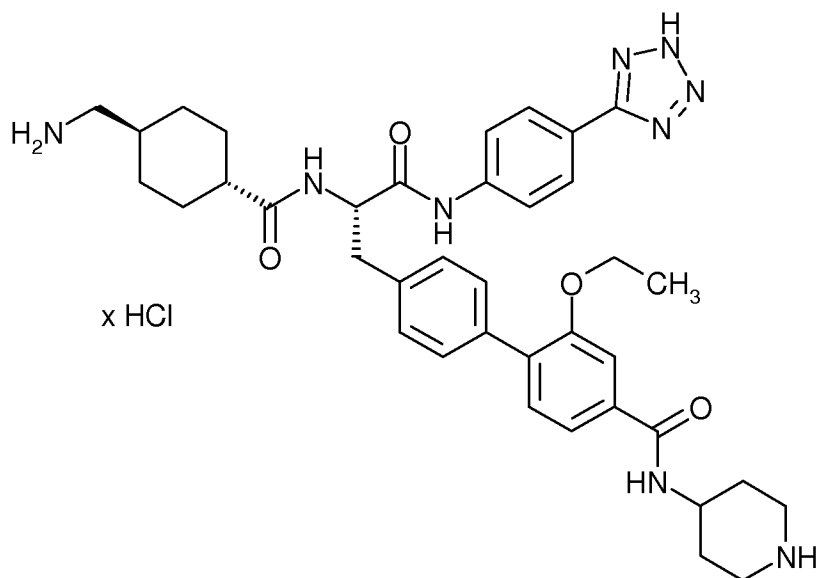
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 10.57 (br. s., 1H), 8.91 (d, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.69-8.59 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.87-7.70 (m, 8H), 7.54 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 2H).

15

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.53 min; MS (ESIpos): *m/z* = 686 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 119

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-ethoxy-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid Hydrochlorid



- 5 *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-ethoxybiphenyl-4-yl]carbonyl)-amino]piperidin-1-carboxylat (62 mg, 0.07 mmol) wurde in 1.0 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.69 ml (2.77 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dioxan verdünnt, der vorhandene Feststoff abfiltriert, mit
- 10 Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 50 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

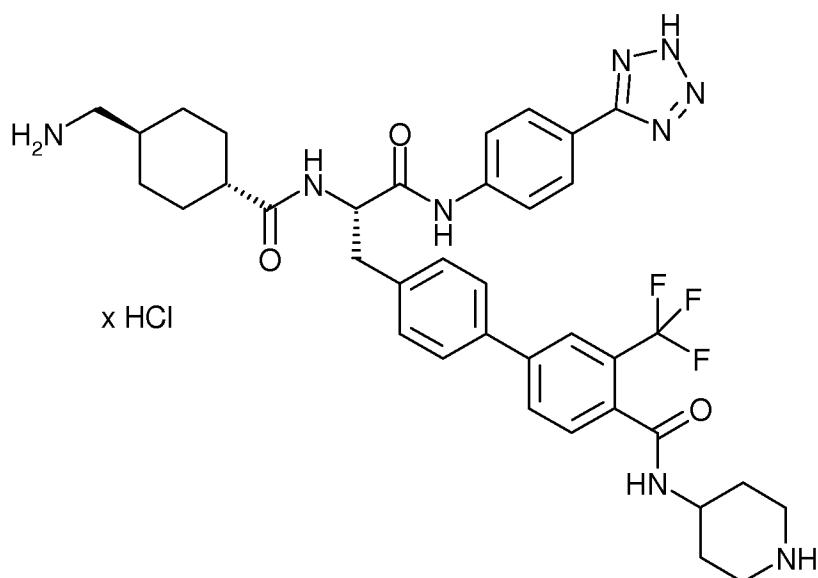
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 16.80 (br. s., 1H), 10.51 (s, 1H), 8.75-8.53 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.86-7.68 (m, 5H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.41-7.31 (m, 3H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 3H), 3.16-2.87 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H),

15 2.04-1.93 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 5H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 5H), 1.01-0.85 (m, 2H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.54 min; MS (ESIpos): *m/z* = 694 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 120

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(piperidin-4-yl)-3-(trifluormethyl)biphenyl-4-carboxamid
Hydrochlorid



5

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat (131 mg, 0.14 mmol) wurde in 1.5 ml Dioxan vorgelegt, mit 1.43 ml (5.73 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dioxan verdünnt, der vorhandene Feststoff abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 112 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

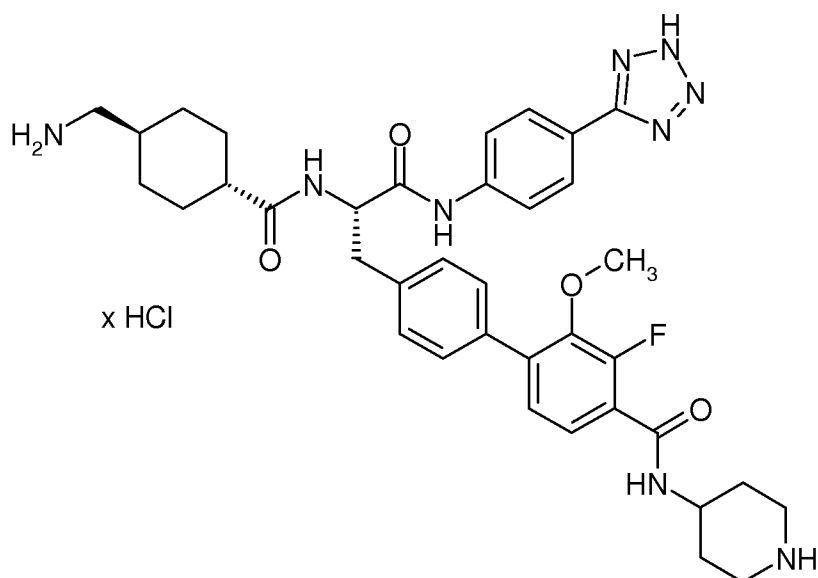
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 10.61 (br. s., 1H), 8.93-8.82 (m, 1H), 8.81-8.66 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.07-7.94 (m, 4H), 7.93-7.78 (m, 5H), 7.71 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.83-1.55 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.34-1.13 (m, 2H), 1.00-0.84 (m, 2H).

15

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.53 min; MS (ESIpos): *m/z* = 718 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 121

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-fluor-2-methoxy-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid
Hydrochlorid



5

tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-fluor-2-methoxybiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat (30 mg, 0.03 mmol) wurde in 0.8 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.17 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT über Nacht gerührt.

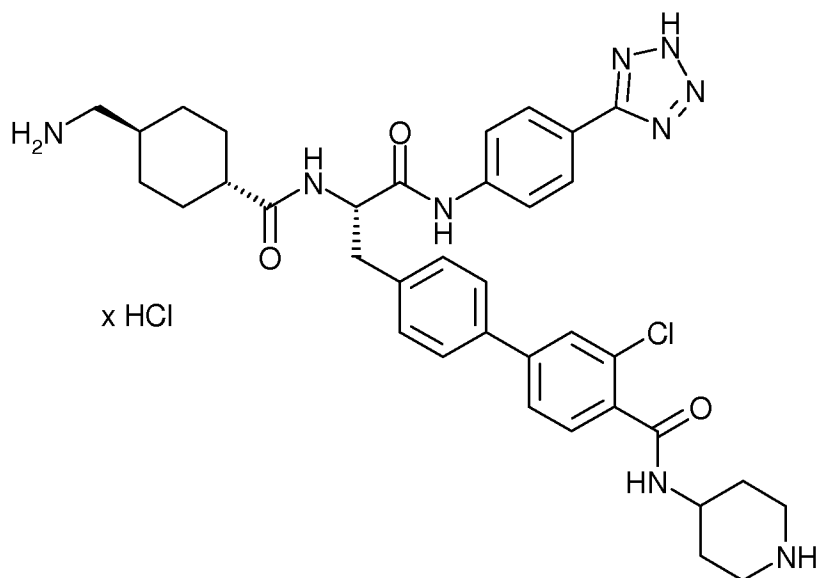
- 10 Die erhaltene Suspension wurde filtriert, der Feststoff mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 24 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 16.84-16.68 (m, 1H), 10.54-10.46 (m, 1H), 8.73-8.64 (m, 1H), 8.58-8.51 (m, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.86-7.67 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.32-1.12 (m, 2H), 0.99-0.84 (m, 2H).
- 15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.51 min; MS (ESIpos): m/z = 698 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 122

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-chlor-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid Hydrochlorid



- 5 *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]-amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-3-chlorbiphenyl-4-yl]carbonyl)-amino]piperidin-1-carboxylat (110 mg, 0.13 mmol) wurde in 1.0 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.62 ml
- 10 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT 45 min im Ultraschallbad gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml Dioxan verdünnt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde zweimal mit je 2 ml Dioxan und dreimal mit je 2 ml Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 94 mg (94% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 16.86 (br. s., 1H), 10.58 (br. s., 1H), 8.89-8.77 (m, 1H), 8.76-8.59 (m, 2H), 8.34-8.22 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.92-7.74 (m, 6H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.53-7.39 (m, 3H), 4.78-4.67 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H),

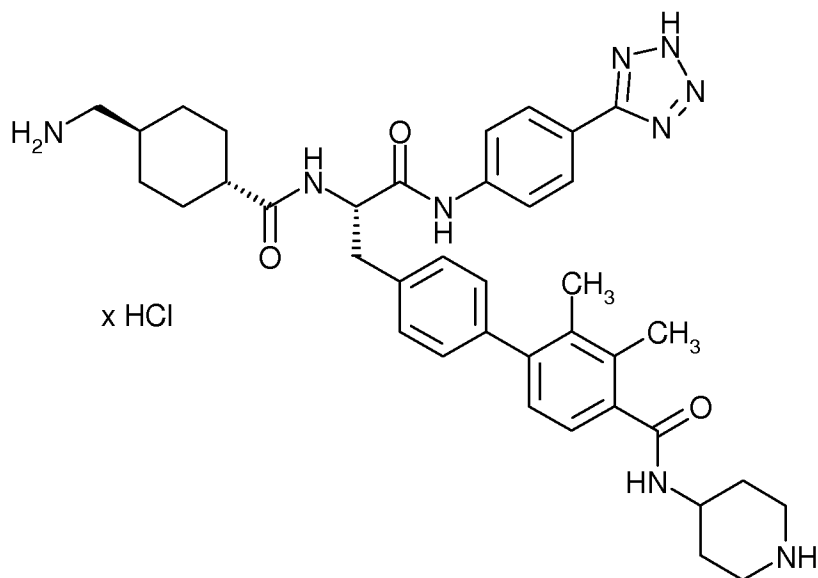
15 3.09-2.90 (m, 3H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 5H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.33-1.12 (m, 2H), 1.02-0.84 (m, 2H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.51 min; MS (ESIpos): m/z = 684 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 123

- 4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2,3-dimethyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid Hydrochlorid
- 20

- 444 -



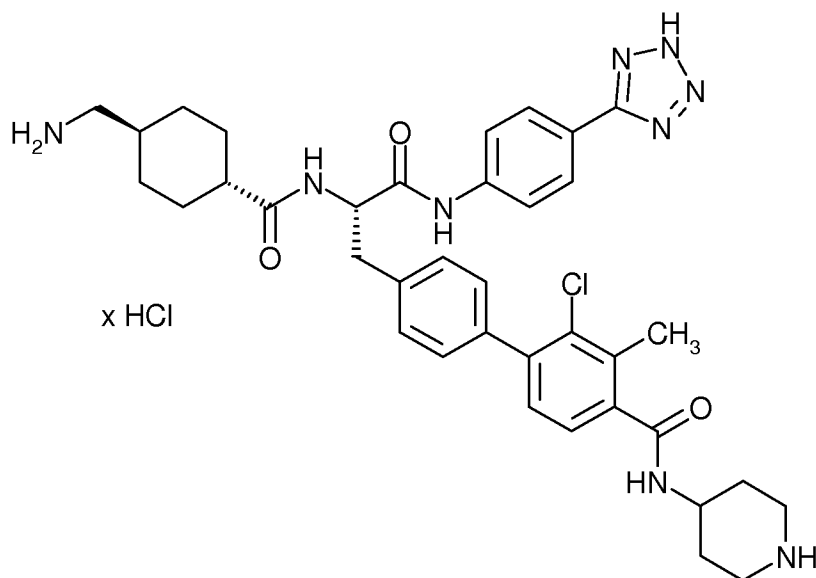
tert-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*(trans*-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]-amino]-3-oxo-3-[[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino]propyl]-2,3-dimethylbiphenyl-4-yl)-carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat (72 mg, 0.08 mmol) wurde in 2.0 ml Dioxan vorgelegt, mit
 5 0.41 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether verrührt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde im Hochvakuum getrocknet und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt und lyophilisiert. Das so erhaltene Rohprodukt
 10 wurde in 1.0 ml Dioxan aufgenommen, mit 0.5 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 15 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand mit Dioxan versetzt und wieder eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt, abfiltriert und der Filtrerrückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 20 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 16.80 (br. s., 1H), 10.50 (s, 1H), 8.80-8.67 (m, 1H), 8.60-8.46 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.89-7.68 (m, 5H), 7.38 (d, 2H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.35-1.13 (m, 2H), 1.01-0.83
 20 (m, 2H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 678 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 124

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-3-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid Hydrochlorid



- 5 *tert*-Butyl-4-[({4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-({*tert*-butoxycarbonyl)amino}methyl)cyclohexyl]carbonyl]-amino}-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-3-methylbiphenyl-4-yl}carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat (98 mg, 0.11 mmol) wurde in 2.0 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.54 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether verrührt und
- 10 filtriert. Der Filtrerrückstand wurde im Hochvakuum getrocknet und mittels präparativer HPLC getrennt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure (Gradient)). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt und lyophilisiert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 1.0 ml Dioxan aufgenommen, mit 0.5 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 15 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand mit Dioxan versetzt und wieder eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt, abfiltriert und der Filtrerrückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 27 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 10.50 (s, 1H), 8.74-8.65 (m, 1H), 8.61-8.43 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.86-7.67 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.83-1.53 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.35-1.13 (m, 2H), 1.01-0.84 (m, 2H).

20

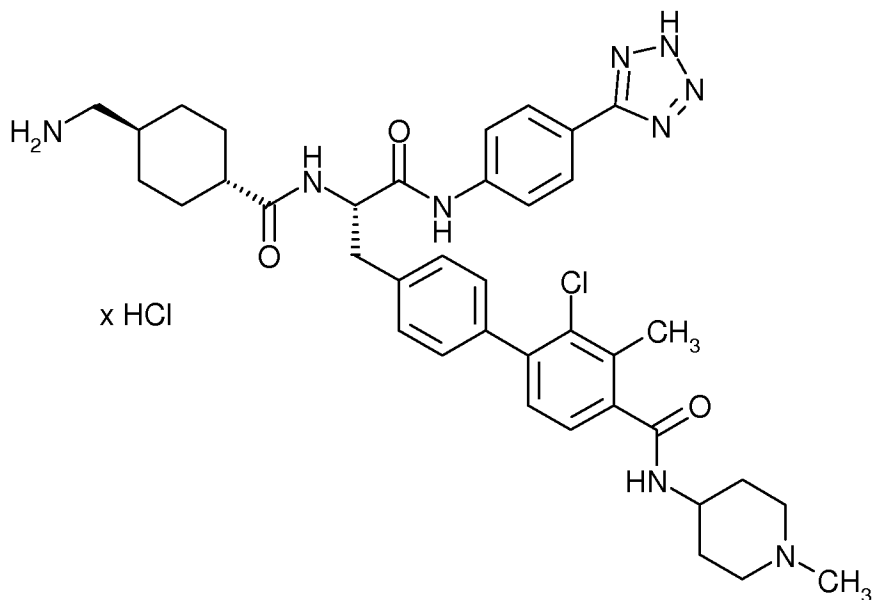
- 446 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 698$ $[M+H-HCl]^+$.

Beispiel 125

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-chlor-3-methyl-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid

5 Hydrochlorid



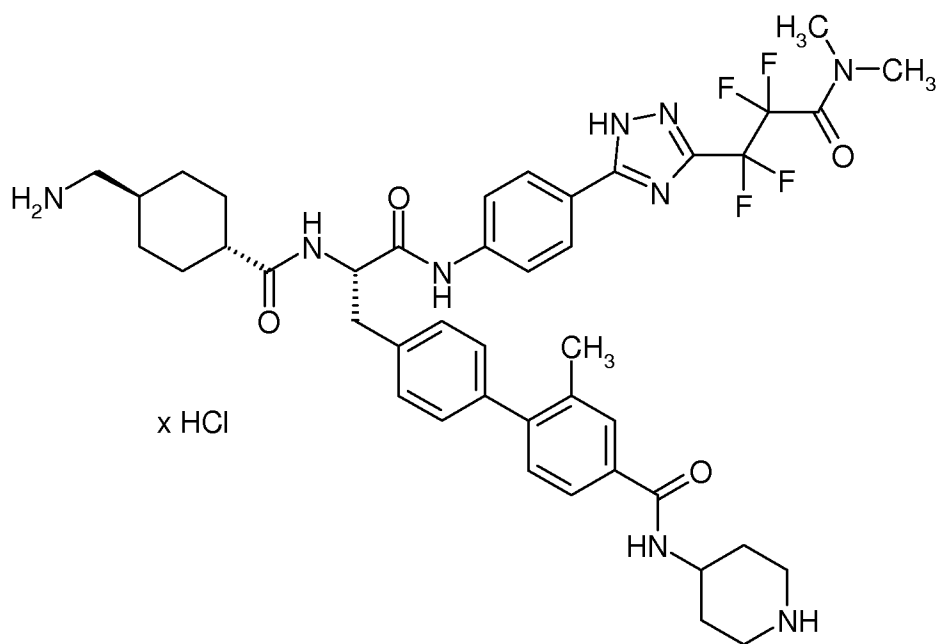
tert-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-chlor-3'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(2*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbamate (18 mg, 0.02 mmol) wurde in 1.0 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.05 ml 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und die Mischung bei RT 90 min im Ultraschallbad gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand in Dioxan aufgenommen, erneut mit 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, der Rückstand in Acetonitril verrührt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 9 mg (48% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta =$ ppm 16.75 (br. s., 1H), 10.51 (s, 1H), 9.94 (br. s., 1H), 8.58 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.87-7.68 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 3H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.74 (br. s., 5H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.34-1.13 (m, 3H), 1.01-0.83 (m, 2H).

20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 712$ $[M+H-HCl]^+$.

Beispiel 126

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-[(4-{3-[3-(dimethylamino)-1,1,2,2-tetrafluor-3-oxopropyl]-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl}phenyl)amino]-3-oxopropyl}-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

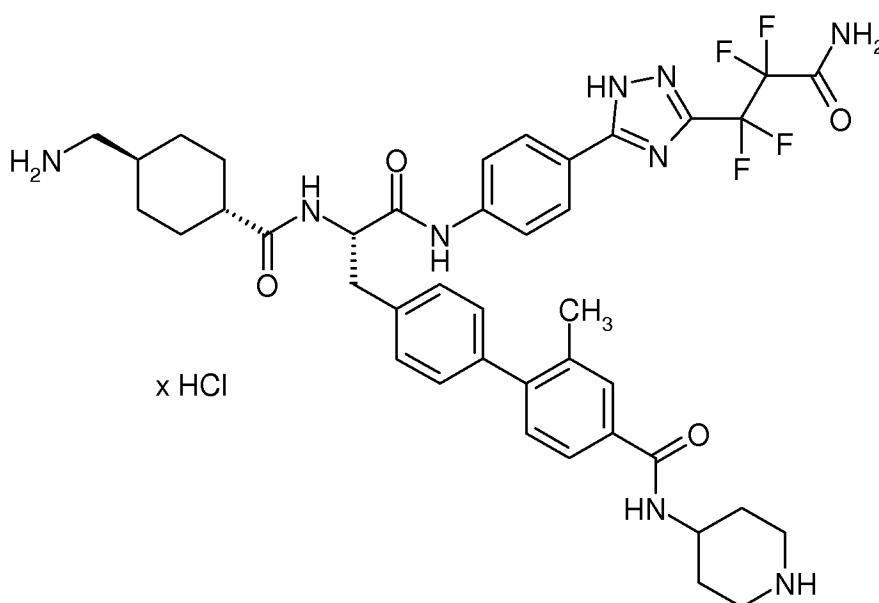
Zu einer Lösung aus 83 mg (80 μ mol) *tert*-Butyl-4-{[(4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-{[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-[(4-{3-[3-(dimethylamino)-1,1,2,2-tetrafluor-3-oxopropyl]-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl}phenyl)amino]-3-oxopropyl}-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-carboxylat in 2 ml Dioxan wurden 60 μ l (0.24 mmol) 4M
 10 Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 59 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.80 - 1.02 (m, 2 H), 1.05 - 1.34 (m, 2 H), 1.42 - 1.62 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 5 H), 1.97 (m, 2 H), 2.16 (t, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.94
 15 (s, 3 H), 2.96 - 3.06 (m, 3 H), 3.08 - 3.18 (m, 4 H), 3.31 (d, 2 H), 3.57 (s, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.69 - 7.94 (m, 7 H), 8.00 (d, 2 H), 8.29 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.92 (br. s., 2 H), 10.55 (br. s., 1 H), 15.09 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 834.5 [M+H-HCl]⁺.

Beispiel 127

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-({4-[3-(3-amino-1,1,2,2-tetrafluor-3-oxopropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

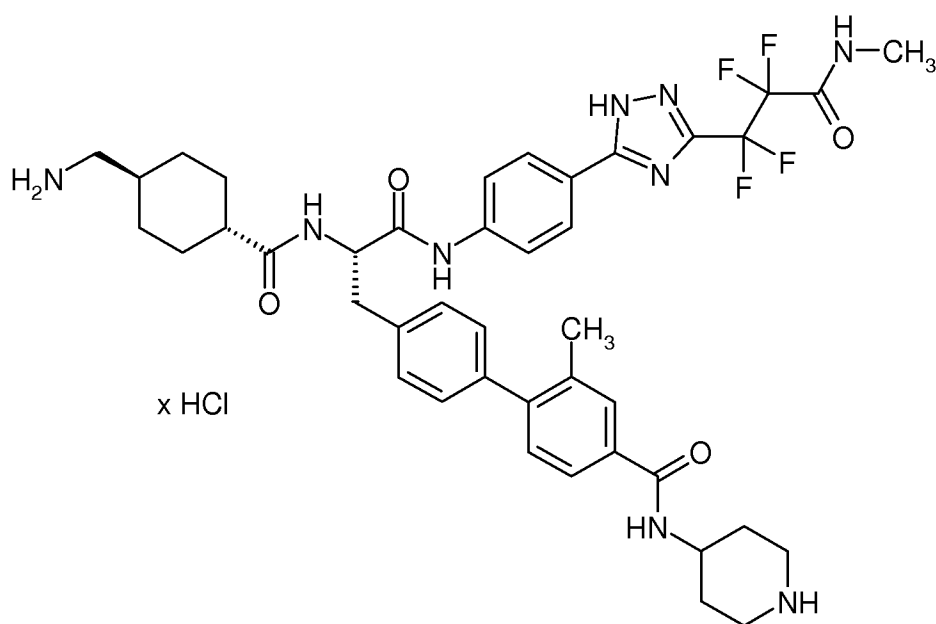
Zu einer Lösung aus 22 mg (22 μ mol) *tert*-Butyl-4-[({4'-[(2*S*)-3-({4-[3-(3-amino-1,1,2,2-tetrafluor-3-oxopropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)-2-{{(*trans*-4-{{(*tert*-butoxycarbonyl)amino}-methyl}cyclohexyl)carbonyl}amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl}carbonyl)amino]-piperidin-1-carboxylat in 1 ml Dioxan wurden 17 μ l (0.07 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan
 10 zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 14 mg (69% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.83 - 1.00 (m, 2 H), 1.08 - 1.32 (m, 3 H), 1.43 - 1.61 (m, 2 H), 1.66 - 1.84 (m, 5 H), 1.88 - 2.00 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.69
 15 (m, 2 H), 2.88 - 3.18 (m, 4 H), 3.99 - 4.18 (m, 1 H), 4.65 - 4.86 (m, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.68 - 7.89 (m, 7 H), 7.99 (d, 2 H), 8.30 (d, 2 H), 8.50 (d, 2 H), 8.70 - 8.93 (m, 2 H), 10.52 (s, 1 H), 15.14 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.57 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 804.3 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 128

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-oxo-3-[(4-{3-[1,1,2,2-tetrafluor-3-(methylamino)-3-oxopropyl]-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl}phenyl)amino]propyl}-2-methyl-*N*-(piperidin-4-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

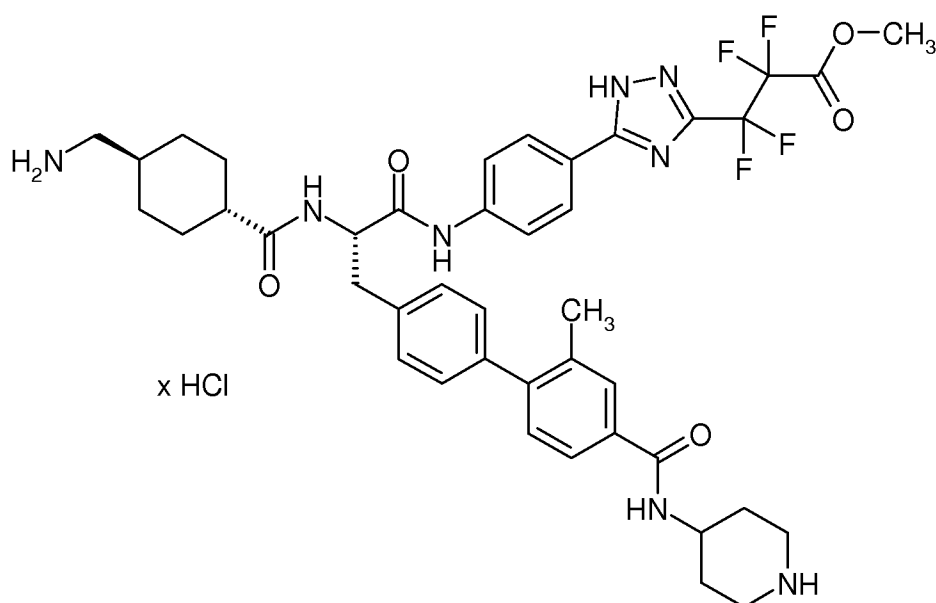
Zu einer Lösung aus 41 mg (40 μ mol) *tert*-Butyl-4-[[[4'-{(2*S*)-2-[[*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[(4-{3-[1,1,2,2-tetrafluor-3-(methylamino)-3-oxopropyl]-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl}phenyl)amino]propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl)carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat in 1 ml Dioxan wurden 30 μ l (0.12 mmol) 4M
 10 Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 22 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.04 (m, 2 H), 1.10 - 1.33 (m, 2 H), 1.43 - 1.63 (m, 2 H), 1.67 - 1.86 (m, 5 H), 1.89 - 2.01 (m, 2 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.58 - 2.67 (m, 2 H), 2.68 - 2.73 (m, 4 H), 2.90 - 3.07 (m, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 4.00 - 4.14 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.67 - 7.76 (m, 2 H), 7.78 - 7.94 (m, 6 H), 7.99 (d, 2 H), 8.28 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.74 - 8.90 (m, 2 H), 8.97 - 9.09 (m, 1 H), 10.48 - 10.59 (m, 1 H), 15.05 - 15.24 (m, 1 H).
 15

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 818.3 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 129

Methyl-3-{5-[4-((2*S*)-2-([*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[2'-methyl-4'-(piperidin-4-ylcarbonyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat-Hydrochlorid



5

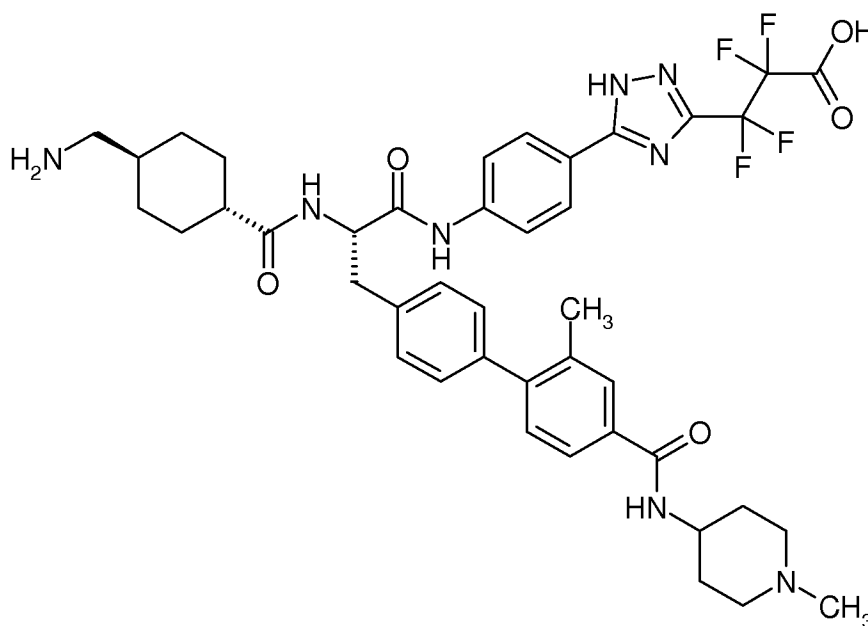
Zu einer Lösung aus 37 mg (36 μ mol) *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-oxo-3-({4-[3-(1,1,2,2-tetrafluor-3-methoxy-3-oxopropyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]phenyl}amino)propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]piperidin-1-carboxylat in 1 ml Dioxan wurden 91 μ l (0.36 mmol) 4M
 10 Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 31 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.83 - 1.00 (m, 2 H), 1.10 - 1.35 (m, 2 H), 1.43 - 1.63 (m, 2 H), 1.76 (d, 5 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.58 - 2.68 (m, 2
 15 H), 2.90 - 3.09 (m, 3 H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.01 - 4.16 (m, 1 H), 4.67 - 4.83 (m, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.68 - 7.88 (m, 7 H), 7.98 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.63 - 8.83 (m, 2 H), 10.52 (s, 1 H), 15.26 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 819.5 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 130

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure



5

Zu einer Suspension aus 2 g (2.25 μ mol) 3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid in 150 ml Wasser wurden entsprechend des Chloridgehalts des Edukts 378.6 mg (0.5 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Der erhaltene Feststoff wurde mehrfach zentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde am Vakuum getrocknet. Es wurden 1.85 g (85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

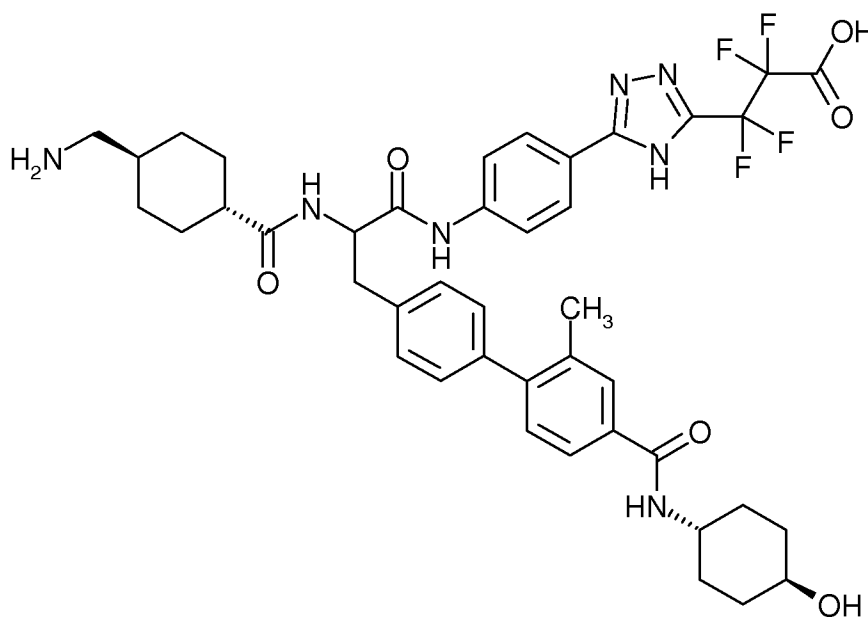
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.77 - 1.02 (m, 2 H), 1.17 - 1.35 (m, 2 H), 1.39 - 1.52 (m, 1 H), 1.56 - 1.88 (m, 8 H), 2.14 (t, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.28 - 2.34 (m, 2 H), 2.62 - 2.69 (m, 3 H), 2.88 - 2.98 (m, 2 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 3.67 - 3.88 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 7.10 - 7.28 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.51 - 7.79 (m, 6 H), 7.94 (d, 2 H), 8.15 - 8.33 (m, 2 H), 10.32 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.57 min; MS (ESIpos): *m/z* = 821.3 [M+H]⁺.

- 452 -

Beispiel 131

3-[5-(4-{[2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure (Enantiomerengemisch)



5

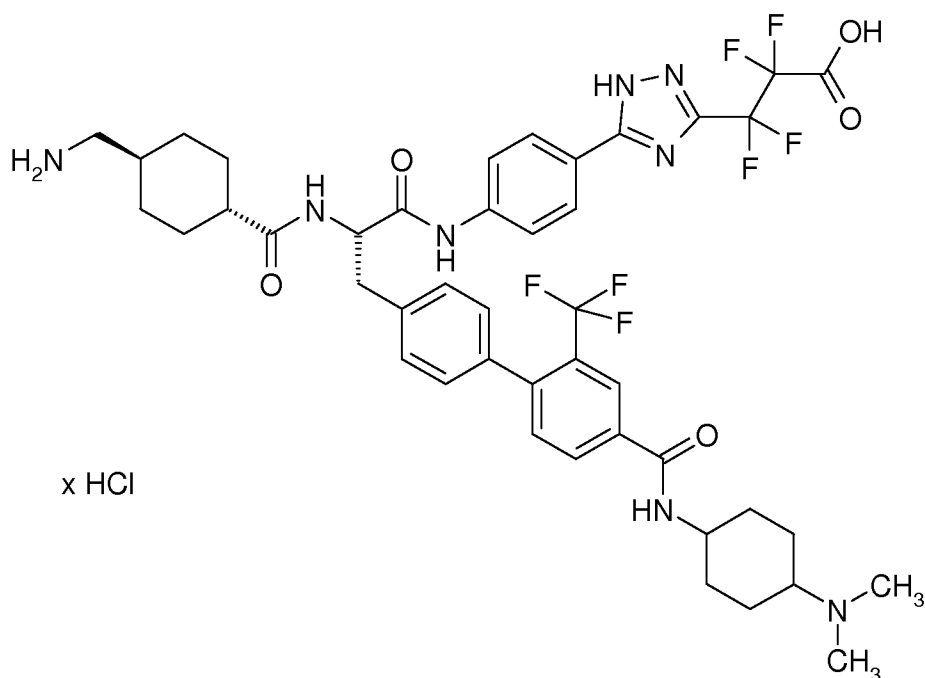
Zu einer Suspension aus 530 mg (0.62 μ mol) 3-[5-(4-{(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)-cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure-Hydrochlorid in 100 ml Wasser wurden entsprechend des Chloridgehalts des Edukts 51.9 mg (0.62 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Der erhaltene Feststoff wurde mehrfach zentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde am Vakuum getrocknet. Es wurden 385 mg (72% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Durch analytische HPLC an chiraler Säule wurde festgestellt, dass es sich um ein Enantiomerengemisch handelt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 - 1.50 (m, 7 H), 1.53 - 1.62 (m, 1 H), 1.65 - 1.91 (m, 7 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.88 - 3.00 (m, 1 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 3.66 - 3.80 (m, 1 H), 4.54 (d, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H), 7.37 (d, 2 H), 7.56 - 7.80 (m, 7 H), 7.94 (d, 2 H), 8.08 - 8.26 (m, 2 H), 10.38 (s, 1 H), 14.64 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.64 min; MS (ESIpos): m/z = 822.6 [M+H]⁺.

Beispiel 132

3-{5-[4-({(2S)-2-([trans-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure-Hydrochlorid



5

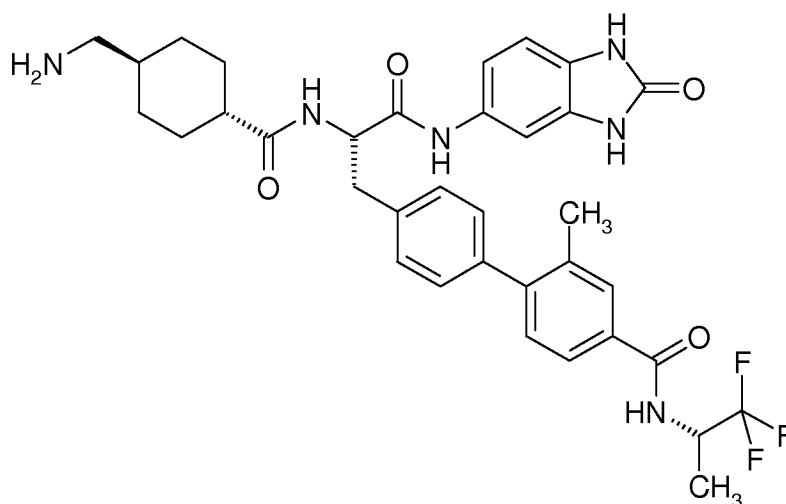
Eine Lösung von 30 mg (0.03 mmol) 3-{5-[4-({(2S)-2-([trans-4-({*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-methyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-[4'-{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}-2,2,3,3-tetrafluoropropansäure 1.5 ml Dichlormethan wurde mit 0.04 ml (0.15 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und chromatographisch via HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 9 mg (31% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.80 - 1.00 (m, 2 H), 1.10 - 1.48 (m, 8 H), 1.52 - 1.64 (m, 1 H), 1.67 - 1.80 (m, 3 H), 1.80 - 1.98 (m, 4 H), 2.21 (s, 6 H), 2.58 - 2.65 (m, 2 H), 2.89 - 3.01 (m, 1 H), 3.08 - 3.13 (m, 1 H), 3.68 - 3.84 (m, 1 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H), 7.34 - 7.43 (m, 3 H), 7.74 (d, 2 H), 7.93 (d, 2 H), 8.10 - 8.16 (m, 1 H), 8.19 - 8.29 (m, 3 H), 8.51 - 8.60 (m, 1 H), 10.27 - 10.41 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 903.6 [M+H-HCl]⁺

Beispiel 133

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-2-methyl-N-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]biphenyl-4-carboxamid



5

Eine Lösung von 126 mg (0.16 mmol) *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-3-(2'-methyl-4'-{[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]carbonyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propan-2-yl]carbonyl)cyclohexyl]methyl}carbamate in 3 ml Dichlormethan wurde mit 0.16 ml (0.66 mmol) 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

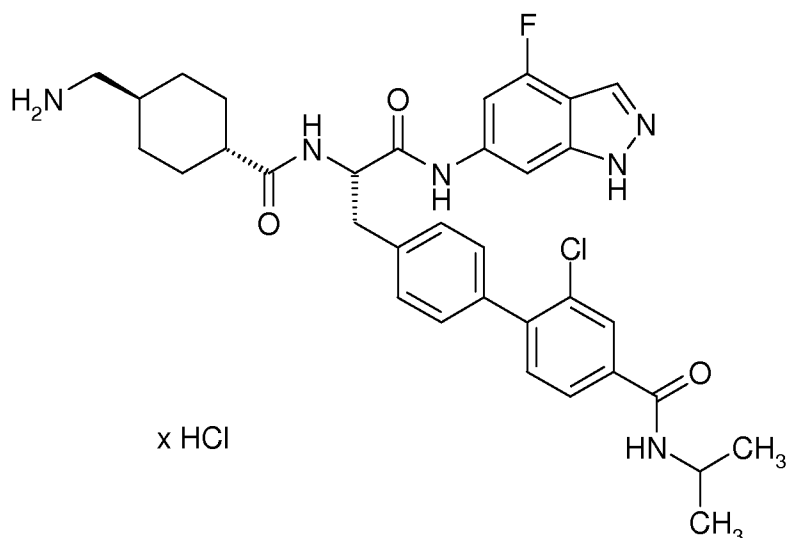
- 10 Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril versetzt, der Niederschlag abgesaugt und chromatographisch via HPLC (Methode 11) gereinigt. Es wurden 17 mg (15% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.71 - 0.87 (m, 2 H), 1.04 - 1.31 (m, 4 H), 1.36 (d, 3 H), 1.48 - 1.59 (m, 1 H), 1.63 - 1.78 (m, 3 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.33 (d, 2 H), 2.86 - 2.95 (m, 1 H), 3.04 - 3.11 (m, 1 H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H), 4.79 - 4.93 (m, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 7.25 (m, 4 H), 7.36 (d, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.03 - 8.09 (m, 1 H), 8.78 - 8.84 (m, 1 H), 9.92 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 5): *R*_t = 1.07 min; MS (ESIpos): *m/z* = 666.0 [M+H]⁺

Beispiel 134

4'-{(2*S*)-2-([(*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[(4-fluor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl}-2-chlor-N-isopropylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



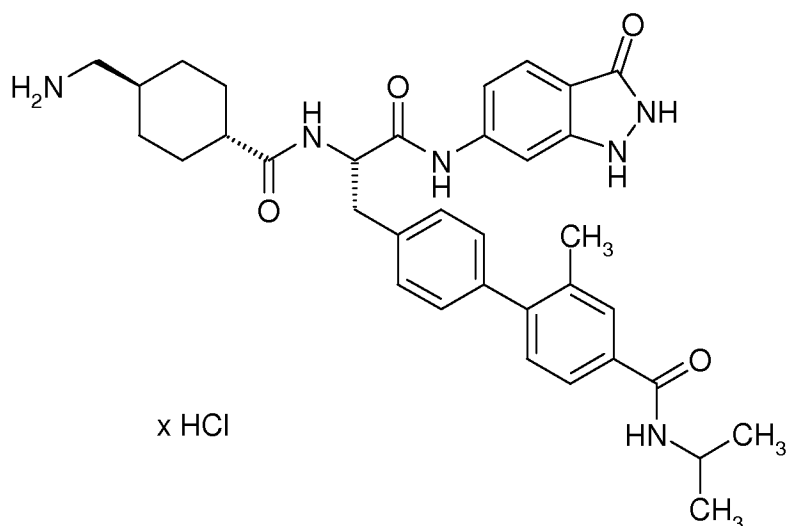
5 Eine Lösung von 112 mg (0.15 mmol) *tert*-Butyl-1-[(*trans*-4-((2*S*)-3-[2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-[(4-fluor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl}carbamate in 6 ml Dichlormethan wurde mit 0.3 ml (1.2 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingeengt und chromatographisch via HPLC (Methode 8)
10 gereinigt. Es wurden 33 mg (31% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.79 - 0.98 (m, 2 H), 1.17 (d, 6 H), 1.22 - 1.46 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.83 (m, 3 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 3.09 - 3.16 (m, 1 H), 4.03 - 4.16 (m, 1 H), 4.65 - 4.78 (m, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 1 H), 7.38 (d, 5 H), 7.82 - 7.90 (m, 2 H), 7.96 - 8.02 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.28 - 8.34 (m, 1 H), 8.34 - 8.40 (m, 1 H), 8.40 - 8.44 (m, 1 H), 10.42 - 10.48 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 633.5$ $[M+H-HCl]^+$

Beispiel 135

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 100 mg (0.14 mmol) *tert*-Butyl-{{*trans*-4-({(2*S*)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl}carbamate in 3 ml Dichlormethan wurde mit 0.14 ml (0.56 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril versetzt, der Rückstand abgesaugt, mit Acetonitril
- 10 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 85 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

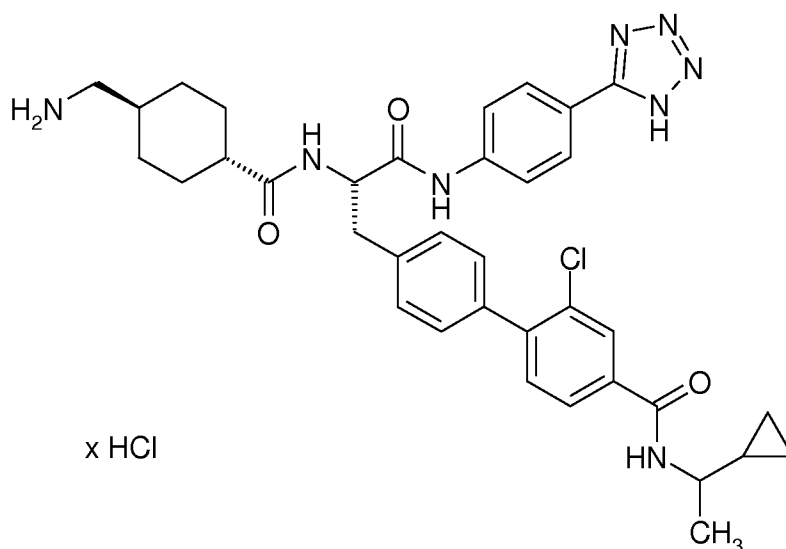
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.86 - 1.00 (m, 2 H), 1.18 (d, 6 H), 1.21 - 1.36 (m, 2 H), 1.40 - 1.52 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 3 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.60 - 2.66 (m, 2 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 4.07 - 4.16 (m, 1 H), 4.71 - 4.82 (m, 1 H), 6.99

15 - 7.05 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.77 (br. s., 3 H), 7.86 - 7.89 (m, 1 H), 8.18 - 8.27 (m, 2 H), 10.29 - 10.32 (m, 1 H), 11.06 - 11.27 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.83 min; MS (ESIpos): *m/z* = 611.5 [M+H-HCl]⁺

Beispiel 136

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(1-cyclopropylethyl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 140 mg (0.18 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{2'-chlor-4'-[(1-cyclopropylethyl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 6 ml Dichlormethan wurde mit 0.23 ml (0.9 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Acetonitril versetzt, der Rückstand abgesaugt, mit Acetonitril
- 10 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde chromatographisch via HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden 36 mg (28% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

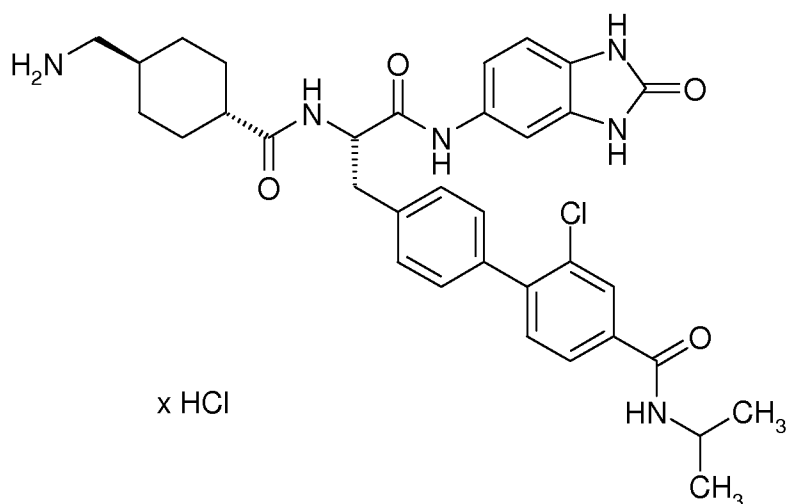
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.13 - 0.22 (m, 1 H), 0.24 - 0.32 (m, 1 H), 0.34 - 0.41 (m, 1 H), 0.42 - 0.50 (m, 1 H), 0.85 - 1.05 (m, 3 H), 1.12 - 1.19 (m, 1 H), 1.22 (d, 3 H), 1.25 - 1.33 (m, 1 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 3 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.60

15 - 2.66 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 7.39 (m, 4 H), 7.44 - 7.48 (m, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.89 (m, 3 H), 7.98 - 8.02 (m, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 10.13 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.99 min; MS (ESIpos): *m/z* = 669.5 [M+H-HCl]⁺

Beispiel 137

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propyl}-2-chlor-N-isopropylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 154 mg (0.21 mmol) *tert*-Butyl-{{[*trans*-4-((2*S*)-3-[2'-chlor-4'-(isopropylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]propan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl]methyl}carbamate in 7 ml Dichlormethan wurde mit 0.41 ml (1.7 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingengt und chromatographisch via HPLC (Methode 8)
- 10 gereinigt. Es wurden 70 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

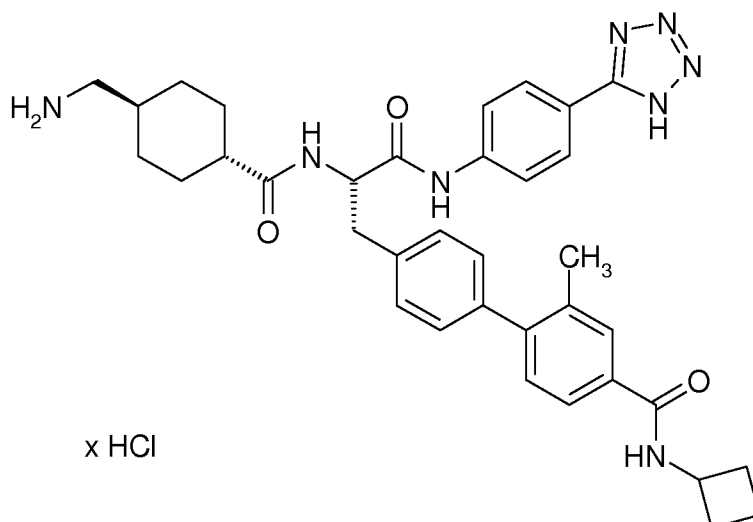
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.76 - 0.98 (m, 2 H), 1.06 - 1.13 (m, 1 H), 1.17 (d, 6 H), 1.21 - 1.28 (m, 1 H), 1.30 - 1.44 (m, 1 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 1.65 - 1.80 (m, 3 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 2.54 (d, 2 H), 2.91 (dd, 1 H), 3.09 (dd, 1 H), 4.01 - 4.15 (m, 1 H), 4.62 - 4.74 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 7.32 - 7.46 (m, 5 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 10.01 - 10.06 (m, 1 H).

15

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.82 min; MS (ESIpos): *m/z* = 631.6 [M+H-HCl]⁺

Beispiel 138

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-cyclobutyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung von 32 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}-cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml Dichlormethan wurde mit 0.07 ml (0.03 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingeengt und chromatographisch via HPLC (Methode 8) gereinigt. Es wurden
- 10 10 mg (33% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.80 - 1.02 (m, 2 H), 1.08 - 1.35 (m, 2 H), 1.36 - 1.49 (m, 1 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.65 - 1.85 (m, 5 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 2.11 - 2.21 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.60 - 2.67 (m, 2 H), 2.93 (dd, 1 H), 3.12 (dd, 1 H), 4.35 - 4.49 (m, 1 H), 4.67 - 4.81 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 3 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 8.13 - 8.17 (m, 1 H), 8.54 - 8.59 (m, 1 H), 10.05 - 10.13 (m, 1 H).

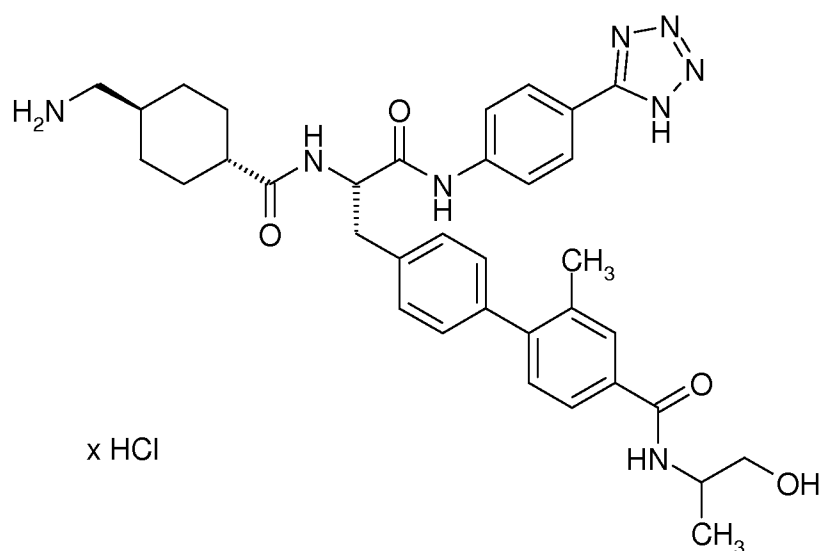
15

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 635.5 [M+H-HCl]⁺

- 460 -

Beispiel 139

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 30 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(1-hydroxypropan-2-yl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate in 2 ml Dichlormethan wurde mit 0.05 ml (0.02 mmol) 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingengt und chromatographisch via HPLC (Methode 7) gereinigt. Es wurden 3 mg (9% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

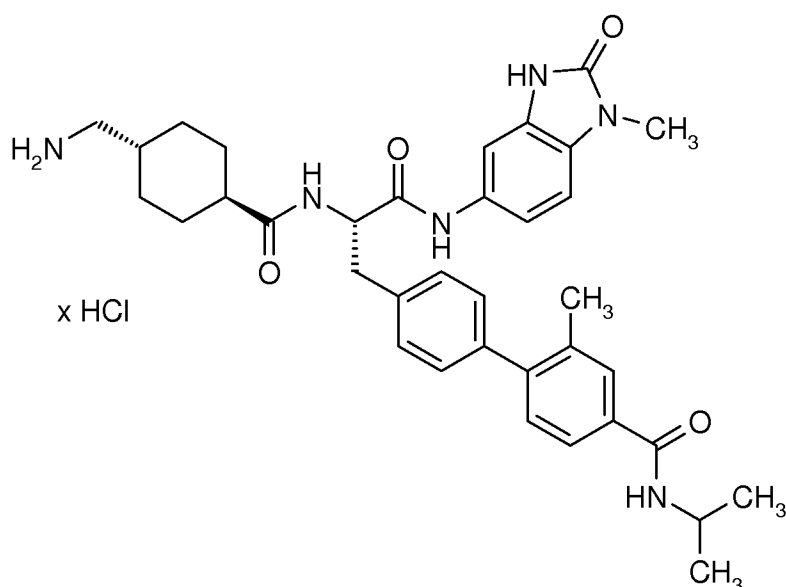
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.80 - 1.01 (m, 2 H), 1.13 (d, 3 H), 1.18 - 1.36 (m, 2 H), 1.37 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.84 (m, 3 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.93 (dd, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.95 - 4.08 (m, 1 H), 4.67 - 4.81 (m, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.36 (d, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.74 - 7.78 (m, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 8.00 - 8.07 (m, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 1 H), 10.06 - 10.12 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 4): *R*_t = 0.75 min; MS (ESIpos): *m/z* = 639.6 [M+H-HCl]⁺

- 461 -

Beispiel 140

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl}-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

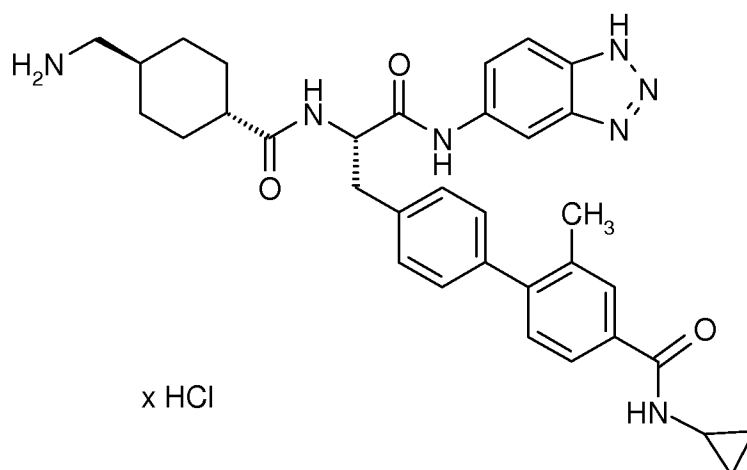
Eine Lösung aus *tert*-Butyl-([*trans*-4-({(2*S*)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-[(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)-cyclohexyl)methyl]carbamate (51.1 mg, 0.07 mmol) in Dioxan (3 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.26 ml, 1.06 mmol) versetzt und 3 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 28.6 mg (47% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.92 (d, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.24 (s, 2 H), 1.39 - 1.63 (m, 2 H), 1.73 (d, 3 H), 2.14 (br. s., 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.88 - 2.99 (m, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 4.11 (m, 1 H), 4.65 - 4.75 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.37 (d, 2 H), 7.50 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 (br. s., 3 H), 8.18 (m, 2 H), 10.06 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.68 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 623 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 141

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-(1*H*-benzotriazol-5-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-cyclopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid

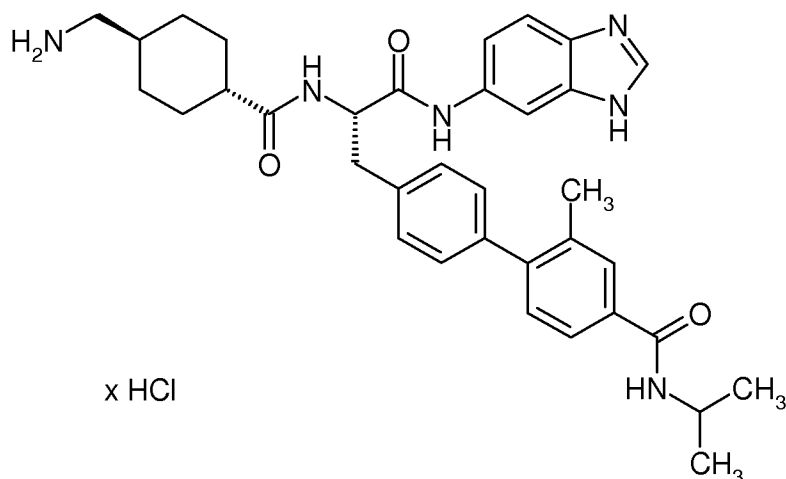


- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-1-(1*H*-benzotriazol-5-ylamino)-3-[4'-(cyclopropyl-carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl]methyl}carbamate (43.4 mg, 0.063 mmol) in Dioxan (2.5 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.24 ml, 0.94 mmol) versetzt und 7 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde
- 10 über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 28.6 mg (68% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.54 - 0.62 (m, 2 H), 0.66 - 0.74 (m, 2 H), 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 3 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.58 - 2.70 (m, 2 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 3.96 (s, 1 H), 4.76 - 4.79 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.39 (d, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.81 (br. s., 3 H), 7.90 (d, 1 H), 8.26 - 8.31 (m, 1
- 20 H), 8.35 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 10.51 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 592 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 142

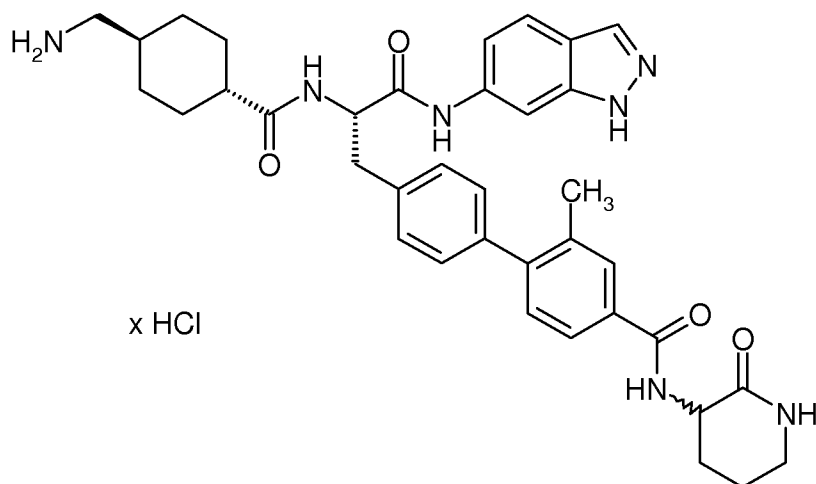
4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-(1*H*-benzimidazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{{[*trans*-4-((2*S*)-1-(1*H*-benzimidazol-6-ylamino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl)methyl}carbamate (66 mg, 0.095 mmol) in Dioxan (3 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.36 ml, 1.425 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die
- 10 Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 53.1 mg (89% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.80 - 1.03 (m, 2 H), 1.17 (m, 7 H), 1.28 (m, 1 H), 1.42 - 1.53 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 1.76 (m, 3 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.16 (dd, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 4.69 - 4.84 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.88 (br. s., 3 H), 8.20 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 10.69 (s, 1 H).
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.59 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 593 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 143

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methyl-*N*-(2-oxopiperidin-3-yl)biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



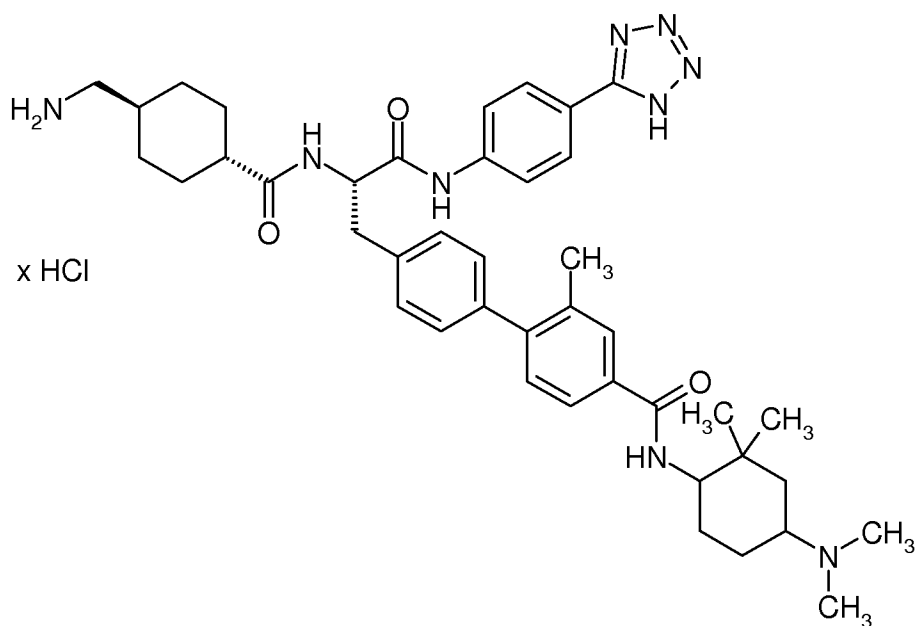
- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-{2'-methyl-4'-[(2-oxopiperidin-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbamate (42.7 mg, 0.057 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.21 ml, 0.85 mmol) versetzt und 2 Tage bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet.
- 10 Man erhielt 40 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.01 (m, 2 H), 1.10 - 1.34 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.68 - 1.91 (m, 6 H), 2.00 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.09 - 3.23 (m, 3 H), 4.35 - 4.42 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.84 (br. s., 3 H), 7.98 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 12.97 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 648 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 144

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-[4-(dimethylamino)-2,2-dimethylcyclohexyl]-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)-2,2-dimethylcyclohexyl]-carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate (38.5 mg, 0.046 mmol) in Dioxan (1.5 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.17 ml, 0.69 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt.

10 Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 32.1 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung.

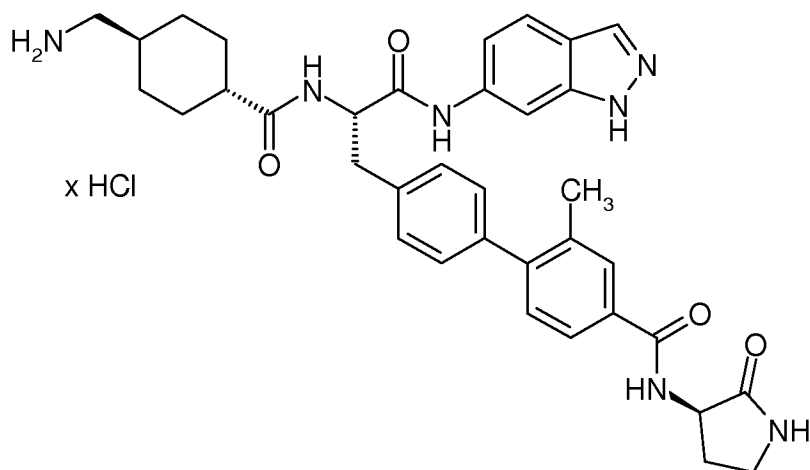
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.86 - 1.00 (m, 6 H), 1.06 - 1.97 (m, 15 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.21 - 2.29 (m, 3 H), 2.59 - 2.76 (m, 7 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 3.06 - 3.21 (m, 1 H), 3.85 - 4.02 (m, 1 H), 4.68 - 4.85 (m, 1 H), 7.13 - 7.30 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.57 - 7.91 (m, 8 H), 8.02

15 (d, 3 H), 8.29 (br. s., 1 H), 10.01 - 10.30 (m, 1 H), 10.42 - 10.65 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.61 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 732 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 145

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-2-methyl-N-[(3*R*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-(4'-{[4-(dimethylamino)-2,2-dimethylcyclohexyl]-carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate (90 mg, 0.046 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.15 ml, 0.61 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Der Feststoff wurde am
- 10 Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 46.6 mg (53% d. Th.) der Titelverbindung.

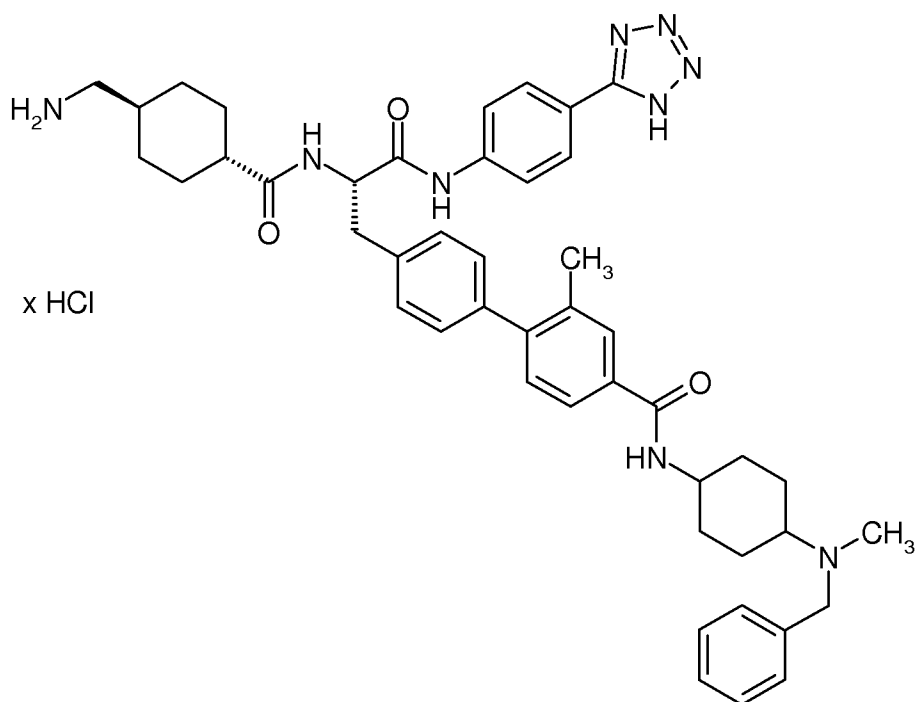
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.02 (m, 2 H), 1.07 - 1.37 (m, 3 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 1.66 - 1.84 (m, 3 H), 1.93 - 2.07 (m, 1 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.30 - 2.41 (m, 1 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.90 - 3.02 (m, 1 H), 3.10 - 3.16 (m, 1 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 4.50 - 4.63 (m, 1 H), 4.71 - 4.84 (m, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.70 - 7.83 (m, 5 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 10.23 - 10.43 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.65 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 634 [M-H-HCl]⁻.

- 467 -

Beispiel 146

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-{4-[benzyl(methyl)amino]cyclohexyl}-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-({4-[benzyl(methyl)amino]cyclohexyl}-carbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate (40 mg, 0.045 mmol) in Dioxan (1 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.17 ml, 0.68 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der
 10 ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 35.7 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung.

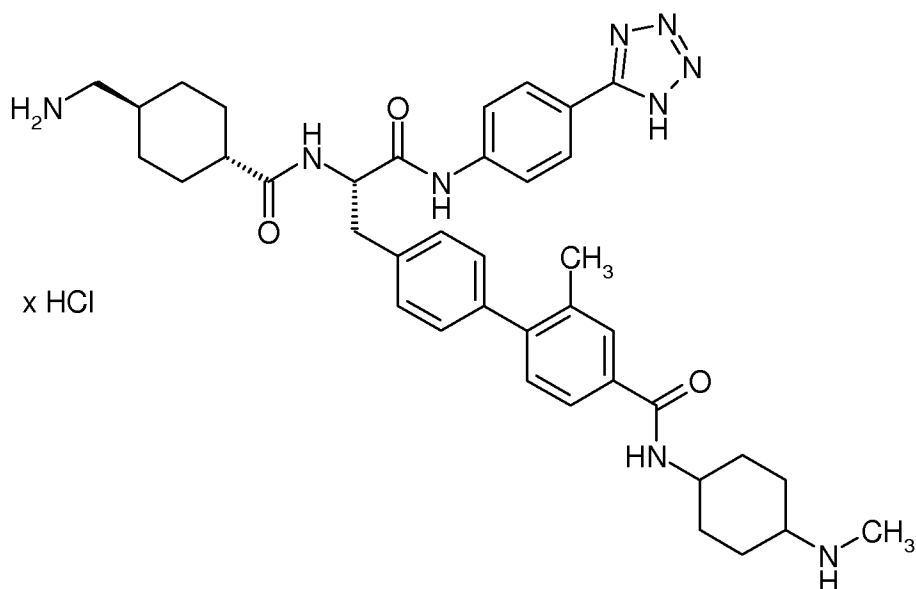
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.83 - 1.03 (m, 2 H), 1.12 - 1.52 (m, 4 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 1.76 (m, 4 H), 1.90 - 2.06 (m, 4 H), 2.11 - 2.29 (m, 5 H), 2.62 (br. s., 5 H), 2.87 - 3.03 (m, 1 H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H), 3.78 - 4.27 (m, 2 H), 4.40 - 4.53 (m, 1 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.17 -
 15 7.31 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.48 (m, 3 H), 7.64 (m, 2 H), 7.67 - 7.90 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.23 - 8.35 (m, 2 H), 10.03 - 10.31 (m, 1 H), 10.56 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.60 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 780 [M-H-HCl]⁻.

- 468 -

Beispiel 147

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methyl-*N*-[4-(methylamino)cyclohexyl]biphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

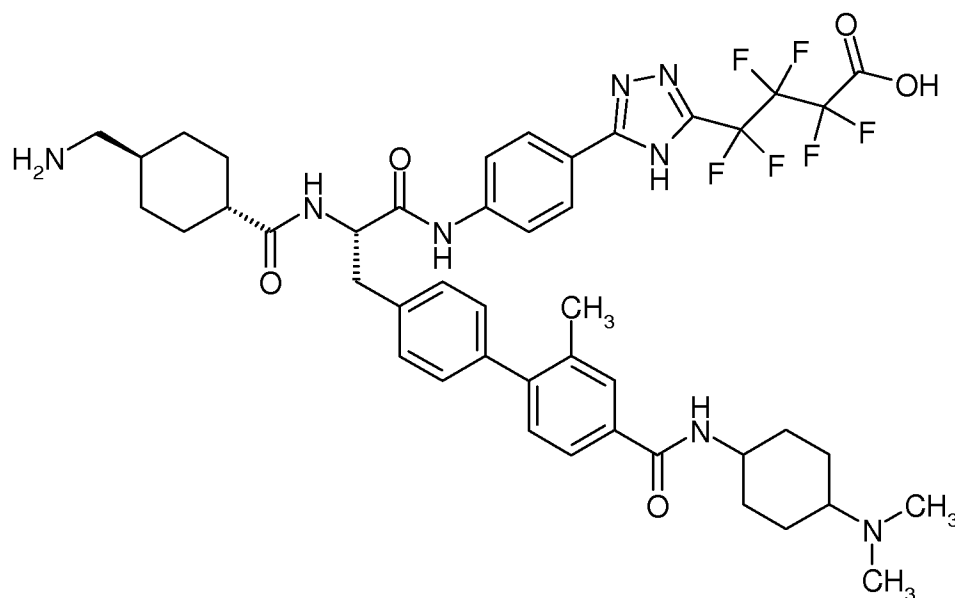
Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-[(2*S*)-3-(2'-methyl-4'-{[4-(methylamino)cyclohexyl]-carbamoyl}biphenyl-4-yl)-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamo-
 10 cyclohexyl)methyl]carbammat (55.9 mg, 0.071 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.27 ml, 1.06 mmol) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 51.9 mg (84% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.84 - 1.01 (m, 2 H), 1.12 - 1.31 (m, 3 H), 1.35 - 1.53 (m, 4 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 1.69 - 1.86 (m, 5 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.22 (m, 3 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 2.87 - 3.22 (m, 4 H), 3.68 - 3.99 (m, 1 H), 4.70 - 4.82 (m, 1 H), 7.11
 15 - 7.32 (m, 3 H), 7.41 (d, 2 H), 7.59 - 7.88 (m, 7 H), 7.95 - 8.09 (m, 2 H), 8.17 - 8.37 (m, 2 H), 8.51 - 8.80 (m, 2 H), 10.52 (br. s, 1 H), 16.81 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.52 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 690 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 148

4-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(4'-{{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus 4-[5-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl)cyclohexyl]-carbonyl]amino}-3-(4'-{{[4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure (11.2 mg, 0.011 mmol) in Dioxan (1 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.04 ml, 0.17 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 8.4 mg (74% d. Th.) der Titelverbindung.

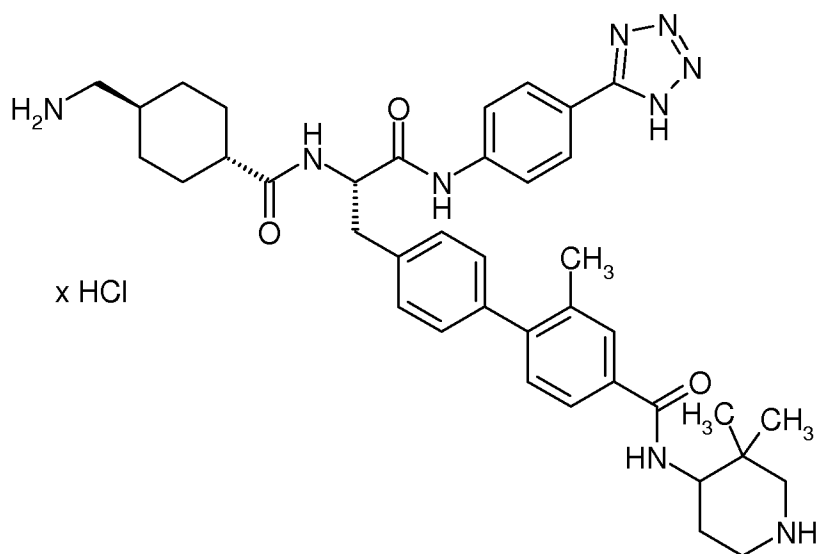
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.84 - 1.03 (m, 2 H), 1.13 - 1.28 (m, 1 H), 1.38 - 1.51 (m, 3 H), 1.53 - 1.65 (m, 3 H), 1.68 - 1.84 (m, 3 H), 1.92 - 2.00 (m, 2 H), 2.02 - 2.09 (m, 2 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 2.72 (m, 7 H), 2.90 - 3.02 (m, 1 H), 3.07 - 3.22 (m, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 7.12 - 7.30 (m, 3 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.79 (m, 6 H), 7.94 - 8.05 (m, 2 H), 8.17 - 8.38 (m, 2 H), 10.07 (br. s, 1 H), 10.49 (br. s, 1 H), 15.18 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.62 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 897 [M-H-HCl]⁻.

- 470 -

Beispiel 149

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-*N*-(3,3-dimethylpiperidin-4-yl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]-3,3-dimethylpiperidin-1-carboxylat (75 mg, 0.084 mmol) in Dioxan (3 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.31 ml, 1.26 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 71 mg (quant.) der Titelverbindung.

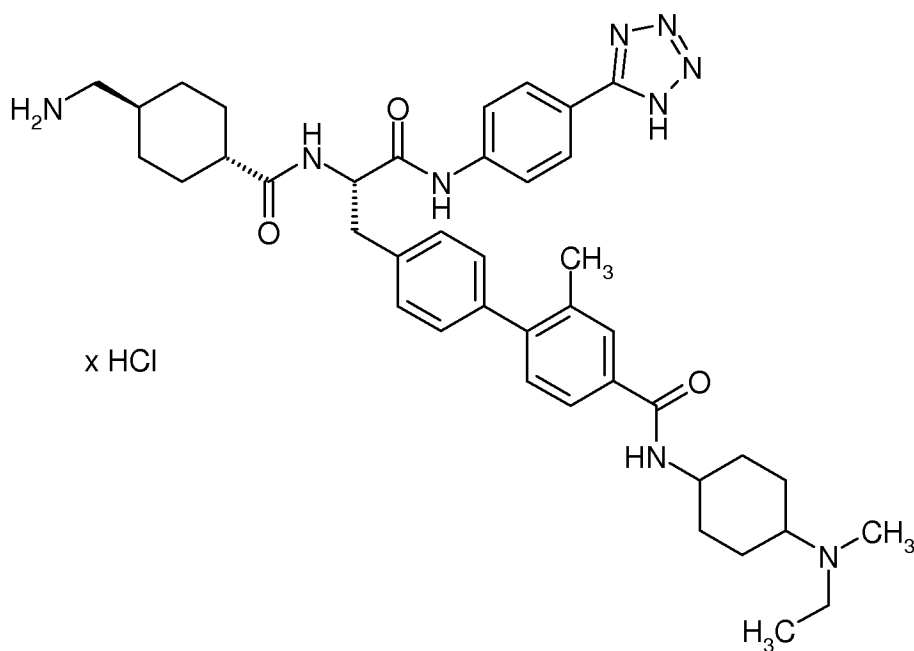
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.88 - 0.98 (m, 5 H), 1.06 (s, 3 H), 1.12 - 1.35 (m, 2 H), 1.43 - 1.53 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.74 (m, 4 H), 1.87 - 2.04 (m, 1 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.84 - 3.18 (m, 6 H), 4.10 - 4.22 (m, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.69 - 7.91 (m, 7 H), 8.02 (d, 2 H), 8.16 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.52 (br. s, 1 H), 9.05 (br. s, 1 H), 10.51 - 10.62 (m, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.54 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 690 [M-H-HCl]⁻.

- 471 -

Beispiel 150

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-N-{4-[ethyl(methyl)amino]cyclohexyl}-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-({4-[ethyl(methyl)amino]cyclohexyl)-carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate (52 mg, 0.064 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.24 ml, 0.95 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der
 10 ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 45 mg (86% d. Th.) der Titelverbindung.

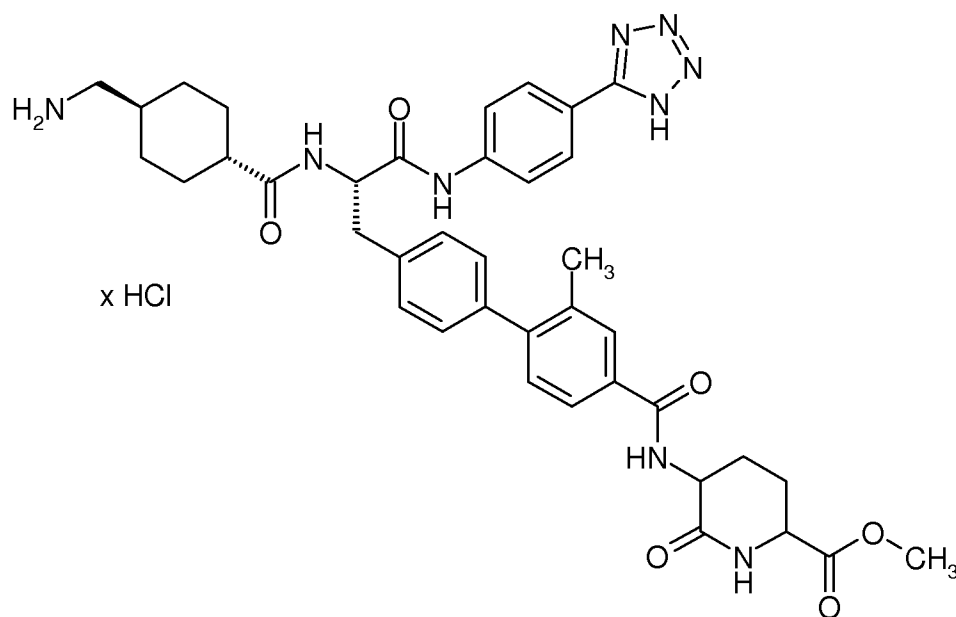
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.01 (m, 2 H), 1.22 (m, 5 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H), 1.54 - 1.69 (m, 3 H), 1.69 - 1.90 (m, 5 H), 1.93 - 2.20 (m, 4 H), 2.23 (m, 3 H), 2.58 - 2.71 (m, 5 H), 2.91 - 3.09 (m, 2 H), 3.11 - 3.27 (m, 3 H), 3.72 - 4.17 (m, 1 H), 4.68 - 4.83 (m, 1 H), 7.24 (m, 3 H),
 15 7.40 (d, 2 H), 7.66 - 7.76 (m, 2 H), 7.83 (m, 5 H), 8.06 (m, 2 H), 8.24 - 8.38 (m, 2 H), 10.02 (br. s, 1 H), 10.56 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.54 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 718 [M-H-HCl]⁻.

- 472 -

Beispiel 151

Methyl-5-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]-6-oxopiperidin-2-carboxylat-Hydrochlorid



5

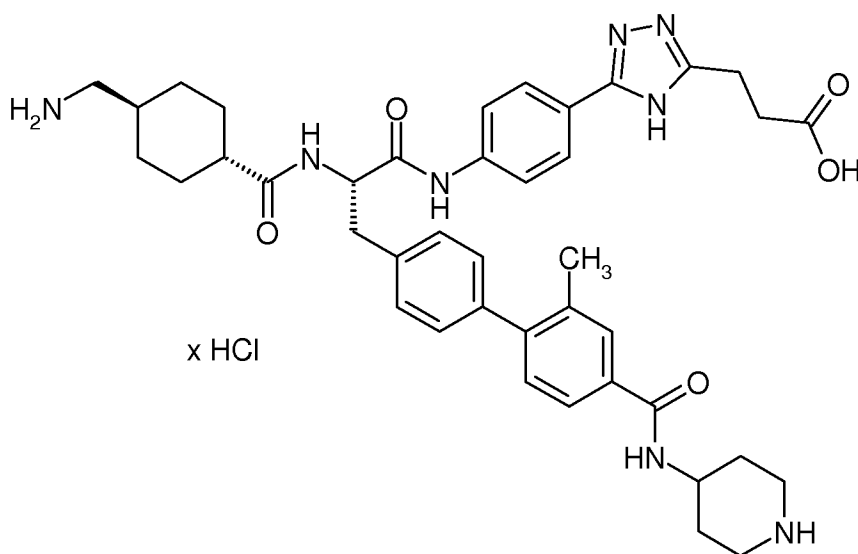
Eine Lösung aus Methyl-5-[(4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl)carbonyl]amino}-3-oxo-3-{[4-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}propyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl)amino]-6-oxopiperidin-2-carboxylat (35 mg, 0.042 mmol) in Dioxan (1.5 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.16 ml, 0.628 mmol) versetzt und
 10 3 Tage bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 30 mg (84% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.84 - 1.02 (m, 2 H), 1.10 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.51 (m, 1 H), 1.58 (d, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 4 H), 1.85 - 2.02 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.23 (s, 3
 15 H), 2.60 - 2.69 (m, 2 H), 2.89 - 3.02 (m, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 4.07 - 4.20 (m, 1 H), 4.34 - 4.60 (m, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 1 H), 7.29 (s, 3 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.68 - 7.87 (m, 8 H), 8.01 (d, 2 H), 8.26 (d, 1 H), 8.58 - 8.70 (m, 1 H), 10.51 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.67 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 734 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 152

3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-[2'-methyl-4'-(piperidin-4-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl]propanoyl}amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}propansäure-Hydrochlorid



5

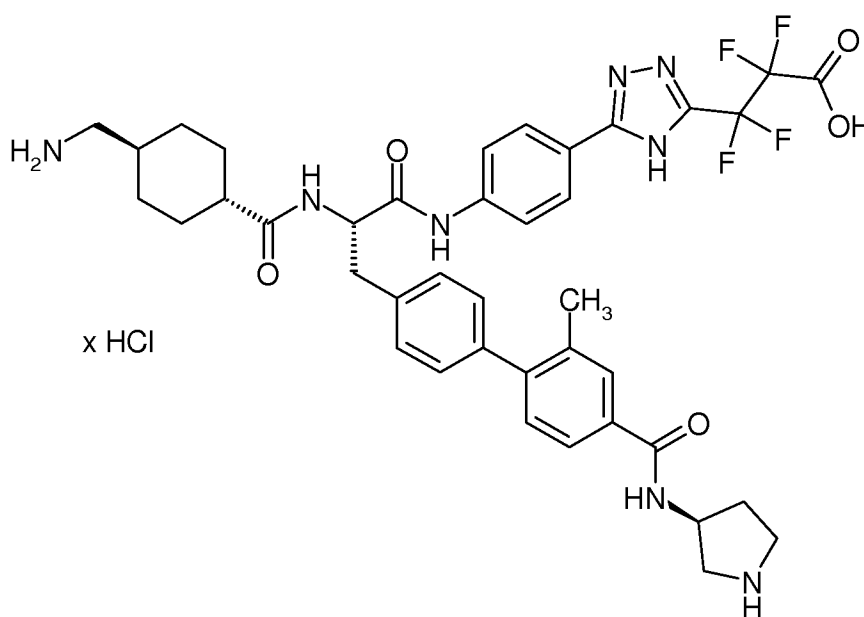
Eine Lösung aus *tert*-Butyl-4-[(4'-[(2*S*)-2-[[*trans*-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-cyclohexyl]carbonyl]amino)-3-({4-[5-(3-*tert*-butoxy-3-oxopropyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}-amino)-3-oxopropyl]-2-methylbiphenyl-4-yl]carbonyl]amino]piperidin-1-carboxylat (69 mg, 0.07 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.26 ml, 1.04 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 56 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.83 - 1.01 (m, 2 H), 1.11 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 1 H), 1.78 (d, 5 H), 1.91 - 2.01 (m, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 - 2.67 (m, 2 H), 2.72 - 2.81 (m, 2 H), 2.90 - 3.07 (m, 5 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 3.26 - 3.36 (m, 2 H), 4.70 - 4.79 (m, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.73 (d, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.85 (br. s., 3 H), 7.95 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.71 - 8.98 (m, 2 H), 10.43 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.53 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 733 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 153

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[(3*S*)-pyrrolidin-3-ylcarbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

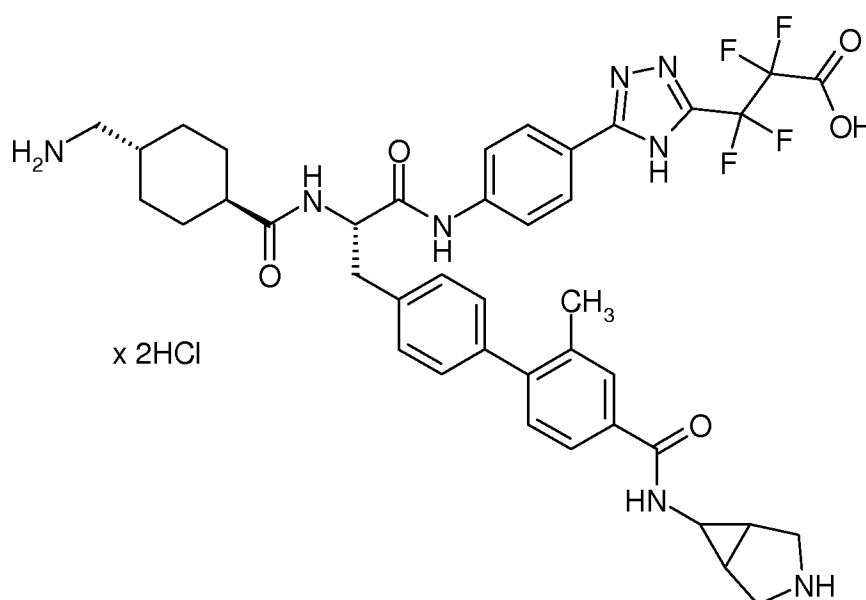
Eine Lösung aus 3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(4'-{{[(3*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (59.9 mg, 0.060 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.23 ml, 0.91 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 52 mg (98% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.79 - 1.03 (m, 2 H), 1.11 - 1.36 (m, 2 H), 1.41 - 1.54 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.76 (br. s., 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 2.17 (d, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 3.09 - 3.46 (m, 6 H), 4.56 (d, 1 H), 4.74 (d, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.70 - 7.86 (m, 7 H), 7.97 (d, 2 H), 8.28 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 9.03 (br. s, 1 H), 9.29 (br. s, 1 H), 10.47 (br. s., 1 H), 15.12 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 791 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 154

3-{5-[4-({(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-[4'-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl}amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

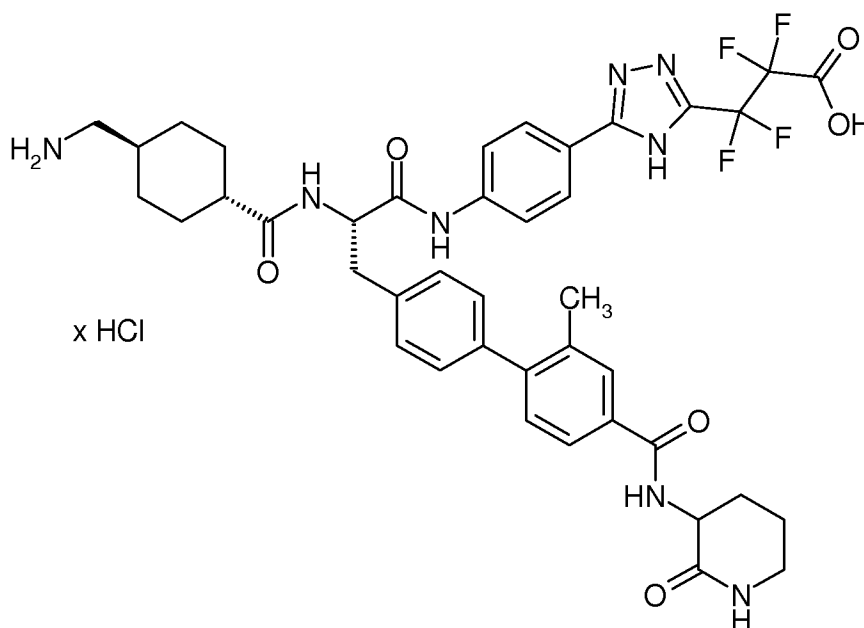
Eine Lösung aus 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino}-3-(4'-{[3-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamoyl}-2'-methylbiphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (59.1 mg, 0.059 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4*M* Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.22 ml, 0.88 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 50 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.92 (br. s., 2 H), 1.12 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.54 - 1.64 (m, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 3 H), 2.01 (br. s., 2 H), 2.11 - 2.20 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.91 - 3.00 (m, 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.13 (m, 1 H), 3.30 - 3.46 (m, 4 H), 4.68 - 4.79 (m, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.39 (d, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.71 - 7.85 (m, 6 H), 7.97 (d, 2 H), 8.27 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.83 (br. s., 1 H), 9.38 (br. s., 1 H), 10.48 (br. s., 1 H), 15.10 (br. s., 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.55 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 803 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 155

3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-{2'-methyl-4'-[(2-oxopiperidin-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus 3-[5-(4-{{[(2*S*)-2-{{[(*trans*-4-{{(*tert*-Butoxycarbonyl)amino}methyl}cyclohexyl)-carbonyl]amino)-3-{2'-methyl-4'-[(2-oxopiperidin-3-yl)carbamoyl]biphenyl-4-yl}propanoyl]-amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (33.7 mg, 0.037 mmol) in Dioxan (1 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.14 ml, 0.55 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 32 mg (93% d. Th.) der Titelverbindung.

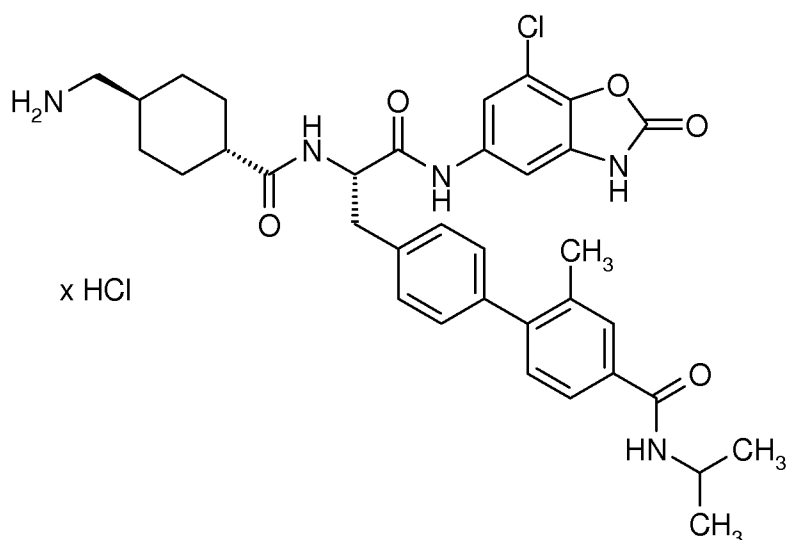
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.84 - 1.01 (m, 2 H), 1.10 - 1.34 (m, 2 H), 1.38 - 1.51 (m, 1 H), 1.58 (d, 1 H), 1.78 (m, 6 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.64 (br. s., 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 3 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.55 - 7.86 (m, 8 H), 7.97 (d, 2 H), 8.24 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 10.48 (br. s, 1 H), 15.13 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.69 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 819 [M-H-Cl]⁻.

- 477 -

Beispiel 156

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl}-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{{*trans*-4-((2*S*)-1-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)-cyclohexyl)methyl}carbamate (21.8 mg, 0.029 mmol) in Dioxan (1.5 ml) wurde mit 4M

- 10 Anschließend wurde zusätzliche 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.11 ml, 0.438 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde weitere 10 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in
- 15 Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 7.3 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung.

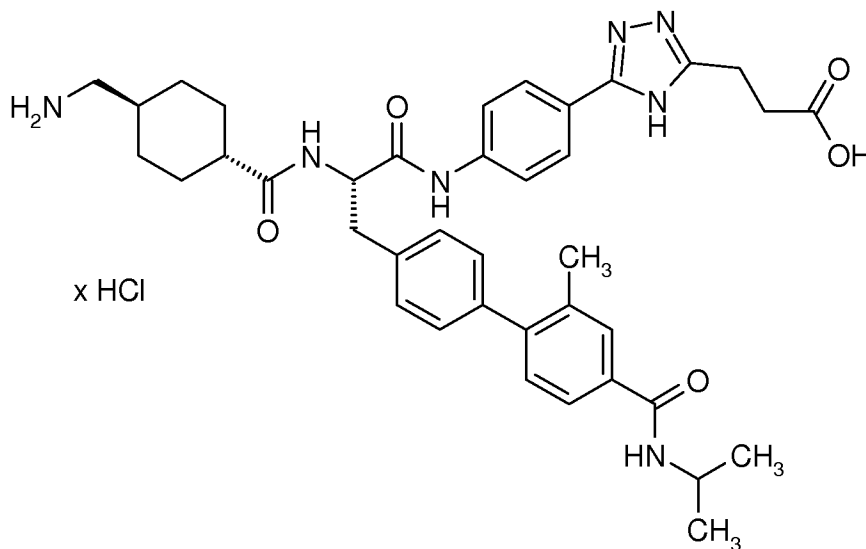
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.01 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.21 - 1.34 (m, 2 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 1 H), 1.65 - 1.82 (m, 3 H), 2.11 - 2.18 (m, 1 H),
- 20 2.21 (s, 3 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.89 - 2.99 (m, 1 H), 3.05 - 3.13 (m, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 4.59 - 4.73 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.36 (d, 3 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.64 - 7.81 (m, 5 H), 8.13 - 8.26 (m, 2 H), 10.25 - 10.36 (m, 1 H), 11.93 (br. s, 1 H).

- 478 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.79$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 644$ $[M-H-HCl]^-$.

Beispiel 157

3-{5-[4-({(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}propansäure-
5 Hydrochlorid



Eine Lösung aus *tert*-Butyl-3-{5-[4-({(2*S*)-2-([(*trans*-4-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl)-cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl]-amino)phenyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}propanoat (58.1 mg, 0.068 mmol) in Dioxan (2.5 ml) wurde
10 mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.26 ml, 1.025 mmol) versetzt und 3 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M
15 Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 32 mg (61% d. Th.) der Titelverbindung.

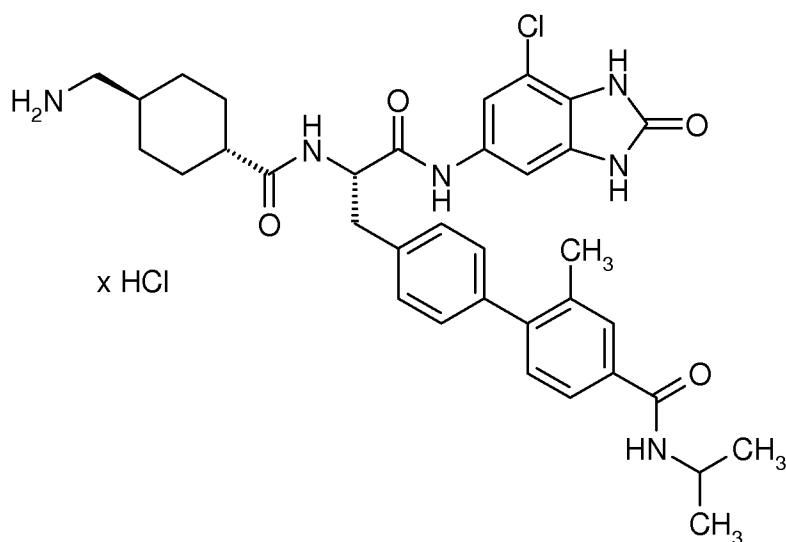
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.21 - 1.33 (m, 1 H), 1.42 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.76 (s, 4 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.23
20 (s, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.74 - 2.84 (m, 2 H), 2.89 - 3.06 (m, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 4.03 - 4.18 (m, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.76 (m, 3 H), 7.85 (br. s, 3 H), 7.93 - 8.01 (m, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 8.22 - 8.28 (m, 1 H), 10.44 (br. s, 1

- 479 -

H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.69$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 692$ $[M-H-Cl]^-$.**Beispiel 158**

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-
 5 1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-3-oxopropyl}-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-
 Hydrochlorid



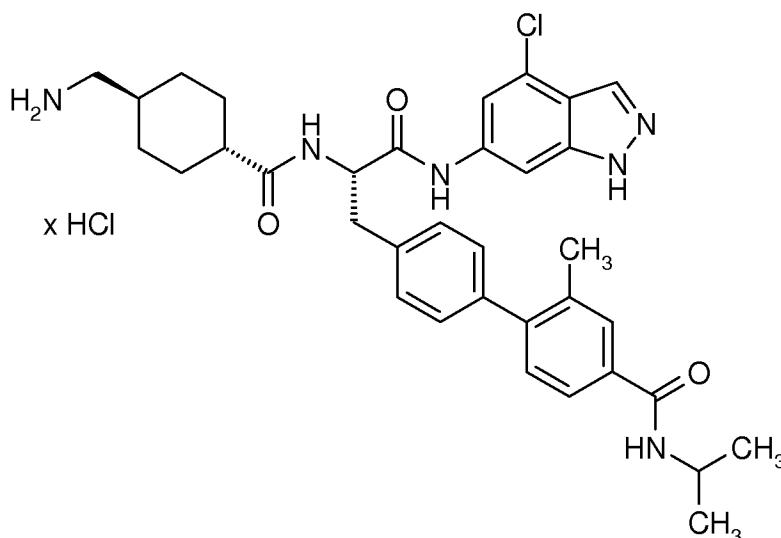
Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-1-[(7-chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl)amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl)-
 10 cyclohexyl]methyl}carbamate (75 mg, 0.101 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M
 Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.38 ml, 1.51 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der
 ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan/Acetonitril gewaschen. Der Feststoff
 wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 7.3 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.20 -
 15 1.34 (m, 2 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 1.68 - 1.82 (m, 3 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H),
 2.22 (s, 3 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 4.04 - 4.16 (m, 1 H),
 4.61 - 4.72 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 3 H), 7.29 (d, 1 H), 7.36 (d, 2 H), 7.64 - 7.82 (m,
 5 H), 8.18 (d, 2 H), 10.11 (s, 1 H), 10.87 (d, 1 H), 11.05 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.71$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 643$ $[M-H-Cl]^-$.

Beispiel 159

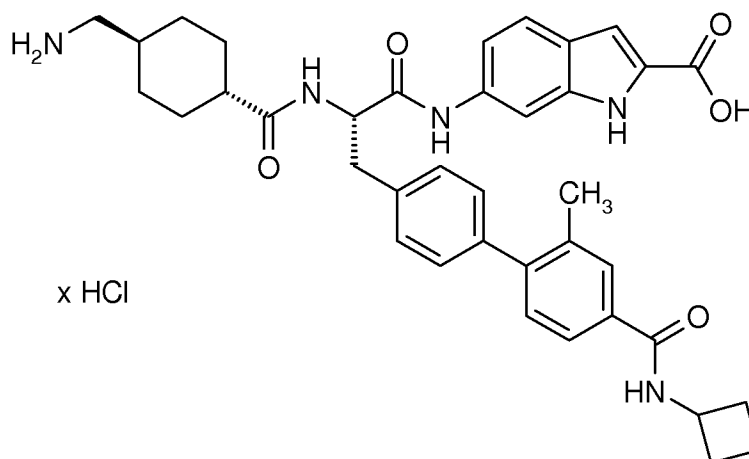
4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino}-3-[(4-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-oxopropyl}-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-1-[(4-chlor-1*H*-indazol-6-yl)amino]-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxopropan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl)methyl}carbamate (21 mg, 0.023 mmol) in Dioxan (1 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.09 ml, 0.34 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die
- 10 Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 12 mg (79% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.85 - 1.00 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.20 - 1.35 (m, 2 H), 1.42 - 1.50 (m, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 3 H), 2.11 - 2.17 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 4.04 - 4.17 (m, 1 H), 4.66 - 4.78 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.63 - 7.73 (m, 4 H), 7.73 - 7.78 (m, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 10.36 (br. s, 1 H).
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.77 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 627 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 160

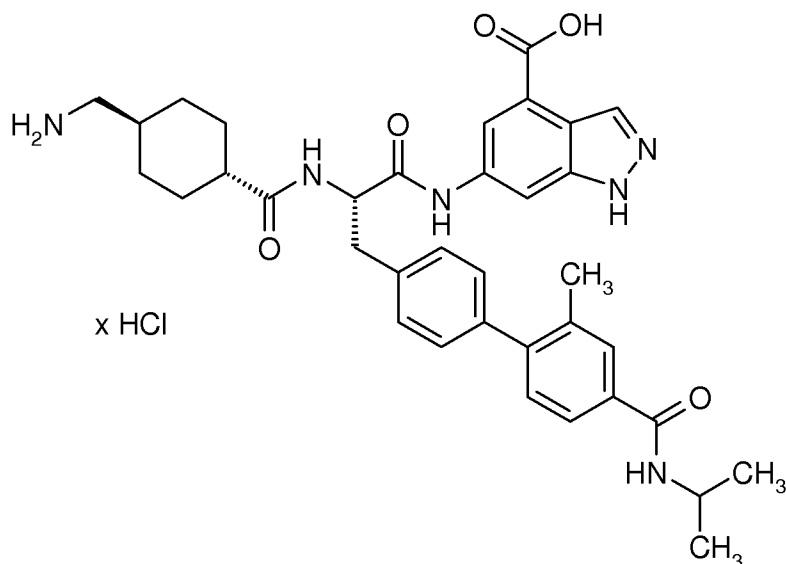
6-((2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl)amino)-1*H*-indol-2-carbonsäure-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung aus 6-((2*S*)-2-[[*trans*-4-[[*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl]-carbonyl]amino)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl)amino)-1*H*-indol-2-carbonsäure (23 mg, 0.031 mmol) in Dioxan (1.2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.12 ml, 0.46 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die
- 10 Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 16 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.84 - 1.01 (m, 2 H), 1.12 - 1.35 (m, 2 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.83 (m, 5 H), 2.01 - 2.28 (m, 8 H), 2.64 (br. s., 2 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 4.37 - 4.49 (m, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.39 (d, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.67 - 7.81 (m, 5 H), 7.98 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 11.66 (s, 1 H).
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.77 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 648 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 161

6-((2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl)amino)-1*H*-indazol-4-carbonsäure-Hydrochlorid

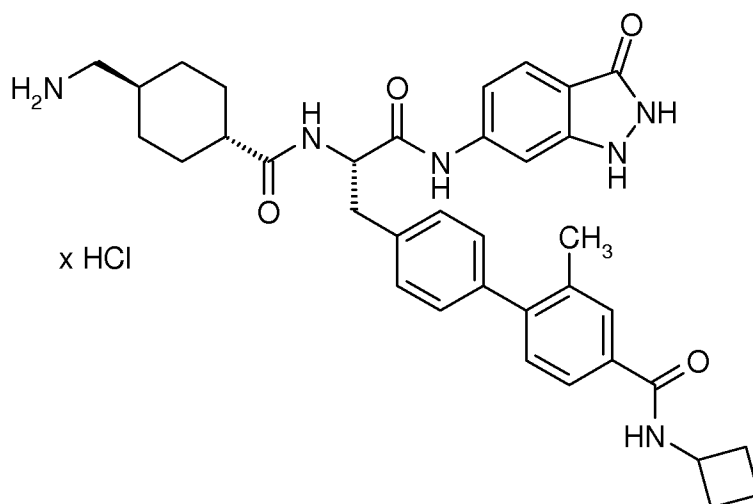


- 5 Eine Lösung aus 6-((2*S*)-2-[[*trans*-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl]cyclohexyl]-carbonyl]amino)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]propanoyl)amino)-1*H*-indazol-4-carbonsäure (18 mg, 0.024 mmol) in Dioxan (1 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.09 ml, 0.37 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst.
- 10 Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 3.3 mg (20% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.79 - 0.97 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.21 - 1.32 (m, 2 H), 1.35 - 1.49 (m, 1 H), 1.56 - 1.65 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 3 H), 2.23 (br. M, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.56 - 2.61 (m, 2 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 3.12 - 3.19 (m, 1 H), 4.05 - 4.17 (m, 1 H), 4.64 - 4.75 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 1 H), 7.91 (br. s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.26 - 8.31 (m, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.69 (br. s, 1 H), 10.64
- 20 (br. s, 1 H), 12.84 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.68 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 637 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 162

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propyl}-*N*-cyclobutyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{[*trans*-4-((2*S*)-3-[4'-(cyclobutylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indazol-6-yl)amino]propan-2-yl]carbamoyl)cyclohexyl]methyl}-carbammat (24 mg, 0.033 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.12 ml, 0.5 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan/Acetonitril gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum
- 10 nachgetrocknet. Man erhielt 21 mg (89% d. Th.) der Titelverbindung.

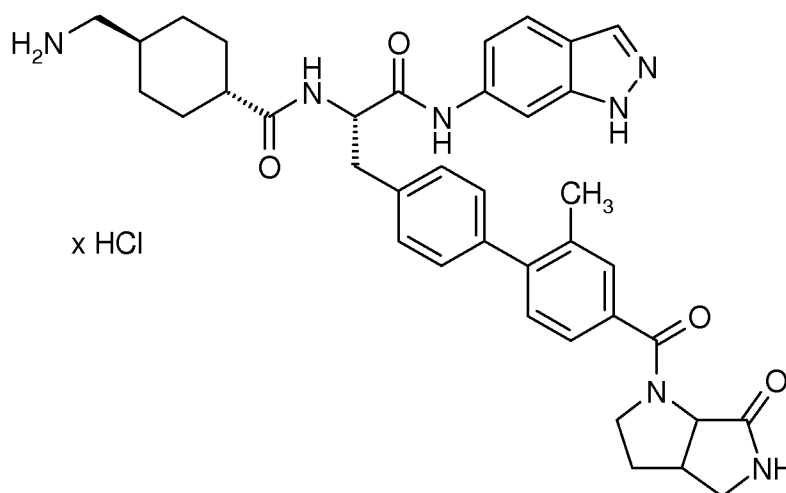
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.10 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.57 (d, 1 H), 1.64 - 1.82 (m, 5 H), 2.01 - 2.20 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.14 (dd, 1 H), 4.37 - 4.49 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.39 (d, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.74 - 7.93 (m, 5 H), 8.24 (d, 1 H),

15 8.59 (d, 1 H), 10.33 (br. s, 1 H), 11.25 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.66 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 621 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 163

trans-4-(Aminomethyl)-*N*-[(2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-{2'-methyl-4'-[(6-oxohexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)carbonyl]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl]cyclohexanecarboxamid-Hydrochlorid



5

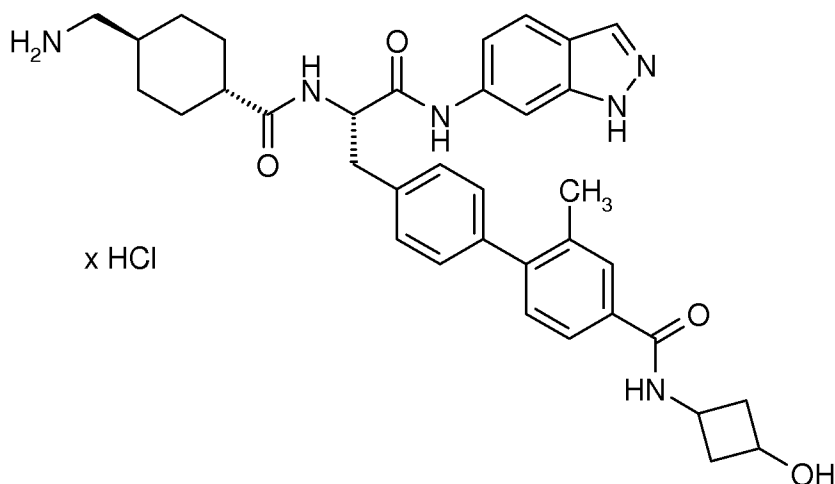
Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-{2'-methyl-4'-[(6-oxohexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrol-1(2*H*)-yl)carbonyl]biphenyl-4-yl}-1-oxopropan-2-yl]-carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate (53.2 mg, 0.07 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.26 ml, 1.05 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 40.9 mg (80% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.85 - 1.00 (m, 2 H), 1.15 (m, 1 H), 1.21 - 1.35 (m, 1 H), 1.48 (br. s., 1 H), 1.57 (d, 1 H), 1.66 - 1.82 (m, 4 H), 2.02 - 2.34 (m, 5 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.89 - 3.06 (m, 3 H), 3.10 - 3.16 (m, 1 H), 3.22 - 3.51 (m, 2 H), 3.87 (br. s., 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.71 - 8.02 (m, 6 H), 8.14 (s, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

LC-MS (Methode 1): *R*_t = 0.64 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 660 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 164

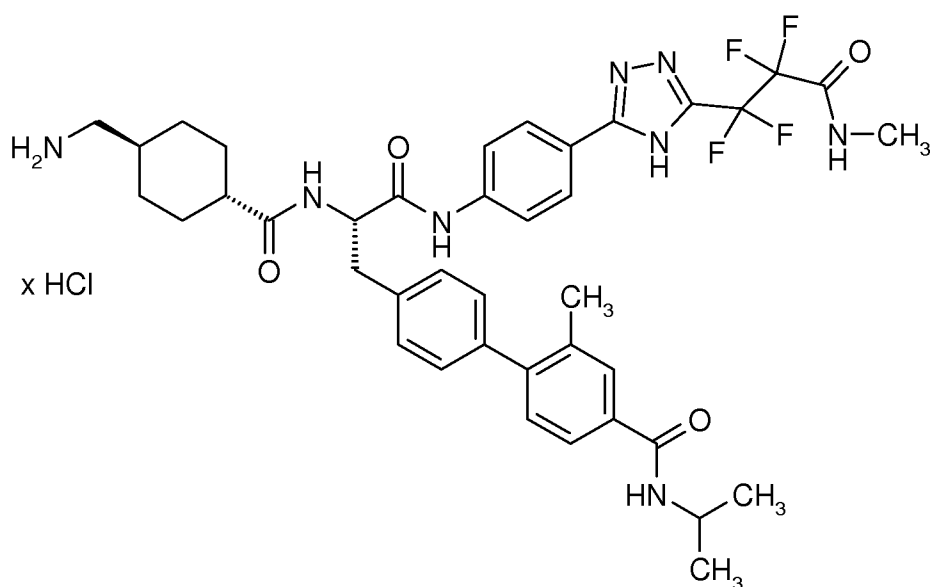
4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-(3-hydroxycyclobutyl)-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-{4'-[(3-hydroxycyclobutyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]-carbammat (85.2 mg, 0.12 mmol) in Dioxan (3 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.44 ml, 1.8 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DMSO/Acetonitril (ca. 1 ml) gelöst. Die
- 10 Lösung wurde über ein Milliporefilter filtriert und mit präparativer HPLC gereinigt (Laufmittel: Gradient von Acetonitril/Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). Die erhaltene Substanz wurde in Methanol aufgenommen und 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (ca. 0.05 ml) dazu gegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 50.2 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.85 - 1.00 (m, 2 H), 1.12 - 1.33 (m, 2 H), 1.49 (br. s., 1 H), 1.58 (d, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 3 H), 1.93 (m, 2 H), 2.11 - 2.35 (m, 5 H), 2.53 - 2.58 (m, 1 H), 2.62 (m, 2 H), 2.98 (dd, 1 H), 3.14 (dd, 1 H), 3.82 - 3.94 (m, 2 H), 4.78 (td, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.94 (br. s., 3 H), 7.98 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.52 - 8.61 (m, 1 H), 10.39 (s, 1 H).
- 20 LC-MS (Methode 1): R_t = 0.63 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 621 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 165

4'-{(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino)-3-oxo-3-[(4-{5-[1,1,2,2-tetrafluor-3-(methylamino)-3-oxopropyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}phenyl)amino]propyl}-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



5

Eine Lösung aus *tert*-Butyl-{[*trans*-4-({(2*S*)-3-[4'-(isopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-oxo-1-[(4-{5-[1,1,2,2-tetrafluor-3-(methylamino)-3-oxopropyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}phenyl)-amino]propan-2-yl}carbamoyl)cyclohexyl]methyl}carbamate (81.9 mg, 0.093 mmol) in Dioxan (3.5 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.35 ml, 1.40 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan/Acetonitril gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 75.6 mg (98% d. Th.) der Titelverbindung.

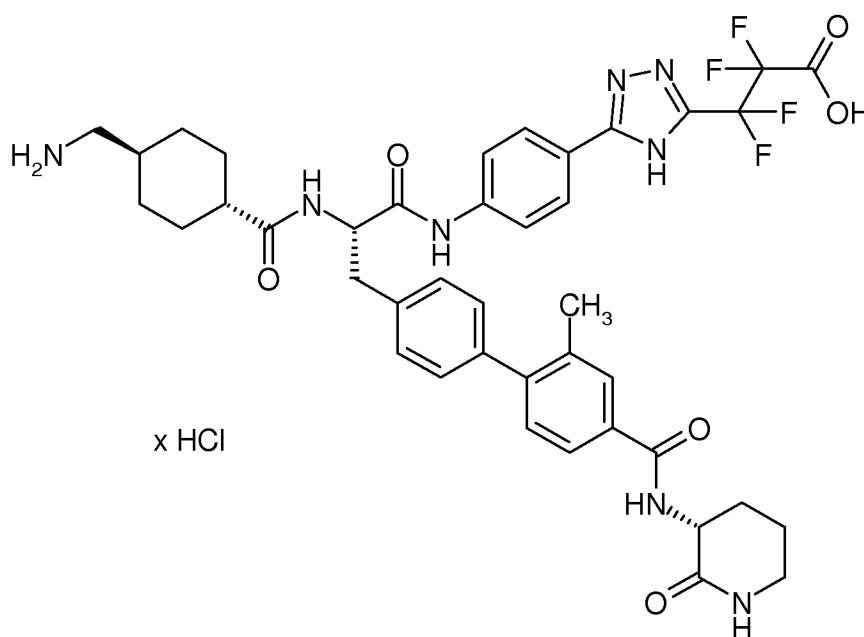
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.80 - 1.03 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.47 (br. s, 1 H), 1.58 (d, 1 H), 1.74 (d, 3 H), 2.09 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.64 (m, 2 H), 2.71 (d, 3 H), 2.96 (dd, 1 H), 3.15 (dd, 1 H), 4.05 - 4.18 (m, 1 H), 4.69 - 4.81 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.73 - 7.86 (m, 6 H), 7.98 (d, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 9.05 (d, 1 H), 10.49 (br. s., 1 H), 15.11 (br. s, 1 H).

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.77 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 777 [M-H-Cl]⁻.

Beispiel 166

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(2'-methyl-4'-{[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid



5

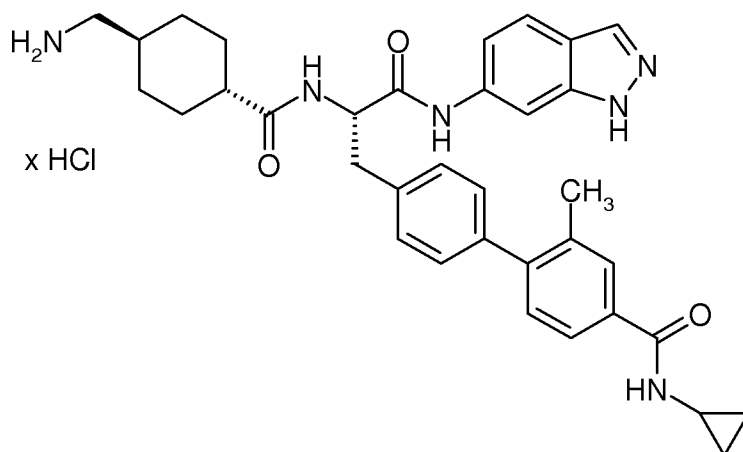
Zu einer Lösung aus 112 mg (121 μ mol) 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-{[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]methyl}cyclohexyl)carbonyl]amino)-3-(2'-methyl-4'-{[(3*R*)-2-oxopiperidin-3-yl]carbamoyl}biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure in 3.5 ml Dioxan wurden 152 μ l (0.61 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan zugegeben. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in 3.5 ml Dioxan mit 152 μ l (0.61 mmol) 4M Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Es wurde 18 h bei RT nachgerührt. Acetonitril wurde zugegeben und der erhaltene Feststoff filtriert, mit Acetonitril gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 89 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = ppm 0.80 - 1.01 (m, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 2 H), 1.39 - 1.52 (m, 1 H), 1.55 - 1.62 (m, 1 H), 1.68 - 1.89 (m, 4 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 4.30 - 4.43 (m, 1 H), 4.30 - 4.42 (m, 1 H), 4.67 - 4.81 (m, 1 H), 7.10 - 7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, 2 H), 7.57 - 7.85 (m, 7 H), 7.98 (d, 2 H), 8.23 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 15.11 (br. s, 1 H).

LC-MS (Methode 12): R_t = 1.57 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 819.2 $[\text{M}-\text{H}-\text{HCl}]^-$.

Beispiel 167

4'-[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-cyclopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid



- 5 Eine Lösung aus *tert*-Butyl-[(*trans*-4-{[(2*S*)-3-[4'-(cyclopropylcarbamoyl)-2'-methylbiphenyl-4-yl]-1-(1*H*-indazol-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamoyl}cyclohexyl)methyl]carbamate (48 mg, 0.069 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit 4M Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (0.26 ml, 1.04 mmol) versetzt und 3 Tage bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Der Feststoff wurde am Hochvakuum nachgetrocknet. Man erhielt 46.9 mg (94% d.
- 10 Th.) der Titelverbindung.

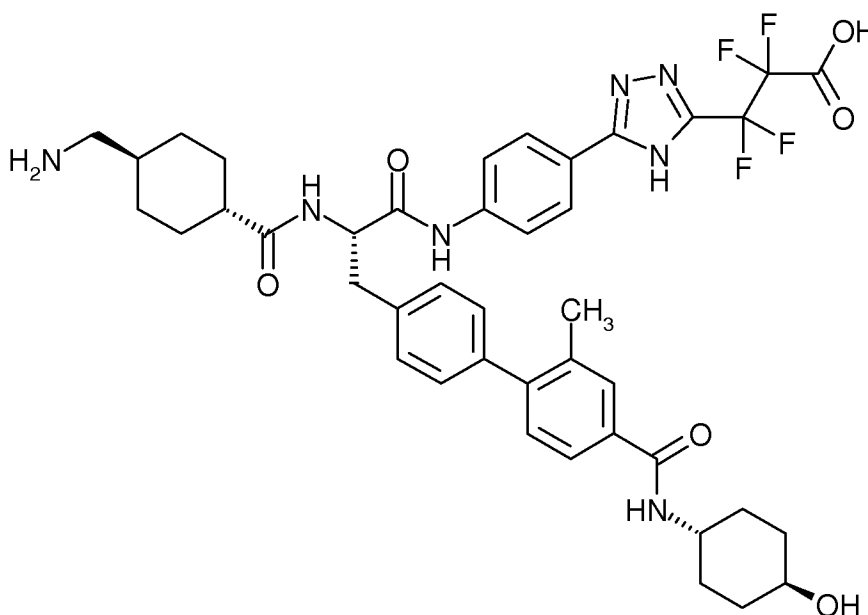
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 0.53 - 0.61 (m, 2 H), 0.66 - 0.74 (m, 2 H), 0.82 - 1.00 (m, 2 H), 1.08 - 1.34 (m, 2 H), 1.47 (br. s., 1 H), 1.57 (d, 1 H), 1.67 - 1.83 (m, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.63 (t, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.96 (dd, 1 H), 3.13 (dd, 1 H), 4.70 - 4.84 (m, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.40 (d, 2 H), 7.67 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.85 (br. s., 3 H), 7.98 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 10.36 (br. s., 1 H), 13.01 (br. s., 1 H).

15

LC-MS (Methode 1): R_t = 0.71 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 591 [M-H-HCl]⁻.

Beispiel 168

3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl}carbonyl)amino]-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropane-2-carboxylic acid (Enantiomer 1)



5

Lithiumhydroxid (734 mg, 30.64 mmol) wurde in 12.0 ml Wasser in der Wärme gelöst und mit 120.0 ml THF verdünnt. Anschließend wurde Methyl-3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({*trans*-4-(aminomethyl)cyclohexyl}carbonyl)amino]-3-(2'-methyl-4'-[(*trans*-4-(2,2,2-trifluoroacetoxy)-cyclohexyl)carbamoyl]biphenyl-4-yl)propanoyl]amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoat-Trifluoracetat (Enantiomer 1) (3.21 g, 3.06 mmol) zugegeben und die Mischung 45 min bei RT gerührt. Anschließend wurde THF abdestilliert, der wässrige Rückstand mit 25 ml Wasser verdünnt und unter Eiskühlung mit 4M Salzsäure bis auf pH 3 angesäuert. Die erhaltene Suspension wurde mit 25 ml Wasser verdünnt und 30 min bei RT nachgerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und im Hochvakuum bei 50°C getrocknet. Es wurden 2.41 g (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = ppm 14.3-15.3 (br. s., 1H), 10.36 (br. s., 1H), 8.28-8.19 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.81-7.65 (m, 7H), 7.38 (d, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H, teilweise verdeckt durch Wasser-Signal), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 7H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.50-1.12 (m, 7H), 1.00-0.83 (m, 2H)

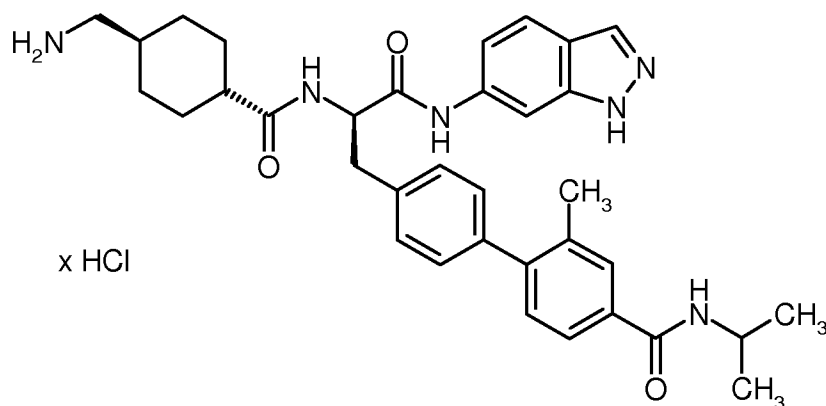
20

- 490 -

LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.64$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 821$ $[M-H]^-$.

Beispiel 169

4'-[(2*R*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}amino)-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid (Enantiomer 1)



5

Enantiomerentrennung von 16 mg des Enantiomerengemisches aus Beispiel 21 ergab 4.3 mg der Titelverbindung (Enantiomer 1).

Chirale analytische HPLC: $R_t = 6.16$ min; Chirale HPLC: $R_t = 10.0$ -13.5 min; 98% ee.

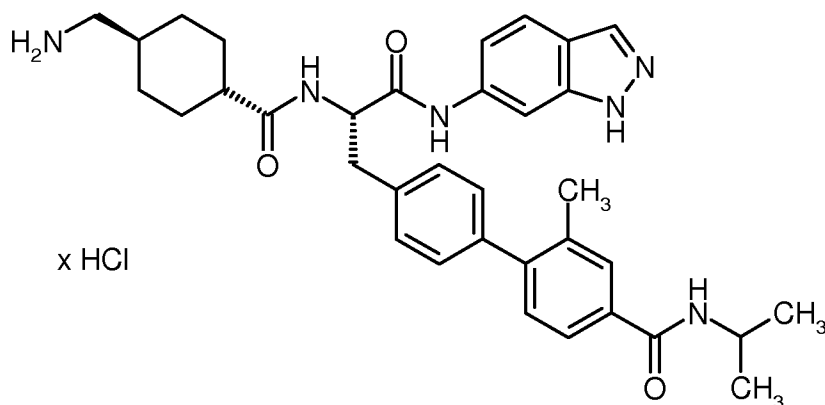
Trennmethode (System: Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC): Säule:
 10 Chiralpak IB 5 μ m 250 mm x 20 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure (99%ig), Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0-10 min 1-99% B, 10-12 min 100% B; Temperatur: RT; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Analytik (System: Agilent 1290 UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager, Column Manager, PDA, MSD 6550): Säule: Chiralpak IB 3 μ 100 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 0.1%
 15 Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0-7 min 20-40% B, 7-10 min 40% B; Temperatur: 25°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Spezifische optische Drehung (P2000 Polarimeter): $[\alpha] = -40.8 \pm 1.16^\circ$ (1.53 mg/ml DMSO- D_6 , 20°C, 589 nm).

Beispiel 170

4'-[(2*S*)-2-([*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)amino]-3-(1*H*-indazol-6-ylamino)-3-oxopropyl]-*N*-isopropyl-2-methylbiphenyl-4-carboxamid-Hydrochlorid (Enantiomer 2)



- 5 Enantiomerentrennung von 16 mg des Enantiomerengemisches aus Beispiel 21 ergab 4.6 mg der Titelverbindung (Enantiomer 2).

Chirale analytische HPLC: $R_t = 7.48$ min; Chirale HPLC: $R_t = 16.5$ -19 min; 98% ee.

Trennmethode (System: Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC): Säule: Chiralpak IB 5 μ m 250 mm x 20 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure (99%ig), Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0-10 min 1-99% B, 10-12 min 100% B; Temperatur: RT; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 15 Analytik (System: Agilent 1290 UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager, Column Manager, PDA, MSD 6550): Säule: Chiralpak IB 3 μ m 100 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0-7 min 20-40% B, 7-10 min 40% B; Temperatur: 25°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Spezifische optische Drehung (P2000 Polarimeter): $[\alpha] = +38.3^\circ \pm 1.06^\circ$ (1.58 mg/ml DMSO-D₆, 20°C, 589 nm).

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen oder hyperfibrinolytischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

a) Testbeschreibungen (*in vitro*)5 **a.1) Messung der FXIa-Hemmung**

Zur Bestimmung der Faktor XIa-Hemmung der erfindungsgemäßen Substanzen wird ein biochemisches Testsystem verwendet, in dem die Umsetzung eines peptidischen Faktor XIa-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Faktor XIa benutzt wird. Dabei spaltet Faktor XIa von dem peptischen Faktor XIa-Substrat das C-terminale
10 Aminomethylcoumarin (AMC) ab, dessen Fluoreszenz gemessen wird. Die Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Prüfsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und seriell in Dimethylsulfoxid verdünnt (3000 μ M bis 0.0078 μ M; resultierende Endkonzentrationen im Test: 50 μ M bis 0.00013 μ M). Jeweils 1 μ l der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von weißen
15 Mikrotiterplatten der Firma Greiner (384 Vertiefungen) vorgelegt. Anschließend werden nacheinander 20 μ l Assaypuffer (50 mmol/l Tris-Puffer pH 7.4; 100 mmol/l Natriumchlorid; 5 mmol/l Calciumchlorid; 0.1% bovines Serumalbumin) und 20 μ l Faktor XIa der Firma Kordia (0.45 nM in Assaypuffer) hinzugefügt. Nach 15 min Inkubation wird die Enzymreaktion durch
20 Zugabe von 20 μ l des in Assaypuffer gelösten Faktor XIa Substrates Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC (10 μ M in Assaypuffer) der Firma Bachem gestartet, für 30 min bei Raumtemperatur (22°C) inkubiert und anschließend eine Fluoreszenzmessung durchgeführt (Anregung: 360 nM, Emission: 460 nM). Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit denen von Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte
25 berechnet. Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle A aufgeführt:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]		Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	2		2	4.9
3	11		4	11.9
5	16		6	17

- 493 -

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]		Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
7	1.7		8	2.5
9	1.7		10	4.4
11	2.5		12	2.7
13	4.2		14	1.4
15	2.9		16	3.9
17	6.1		18	3.7
19	2.9		20	1.8
21	1.8		22	15
23	27.5		24	18
25	14		26	2.4
27	2.8		28	14
29	3		30	3.2
31	30		32	3.4
33	0.78		34	1.4
35	2.3		36	1.7
37	8.5		38	14
39	9.8		40	3.6
41	6.0		42	3.6
43	3.3		44	5.7
45	6.2		46	3.6
47	16		48	2.7
49	2.1		50	8.3
51	11		52	14
53	16		54	16
55	41		56	48
57	8.4		58	41

- 494 -

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]		Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
59	34		60	45
61	3.2		62	2.9
63	2.1		64	1.6
65	26		66	29
67	4.6		68	8.3
69	2.4		70	1.6
71	7.4		72	-
73	3.4		74	1.3
75	2.5		76	25
77	8.4		78	12
79	12		80	17
81	22		82	21
83	2.5		84	18
85	16		86	13
87	2.8		88	2.1
89	4.3		90	1.6
91	7.2		92	1.8
93	2.4		94	9.2
95	2.4		96	1.3
97	3.2		98	1.0
99	4.7		100	2.2
101	1.1		102	7.9
103	1.1		104	0.4
105	65		106	1.1
107	1.4		108	1.9
109	3.0		110	1.8

- 495 -

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]		Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
111	1.0		112	2.0
113	4.9		114	2.6
115	2.3		116	2.0
117	8.9		118	2.9
119	2.1		120	6.7
121	1.0		122	5.2
123	2.5		124	1.8
125	3.0		126	1.6
127	1.5		128	1.7
129	1.8		132	1.6
133	6.7		134	8.9
135	2.2		136	1.2
137	11		138	0.84
139	4.1		140	13
141	3.9		142	15
143	2.3		144	1.8
145	3.2		146	1.8
147	1.7		148	1.0
149	1.8		150	2.5
151	0.97		152	5.3
153	1.8		154	2.8
155	1.0		156	7.1
157	3.6		158	3.8
159	3.5		160	5.2
161	6.1		162	1.8
163	10		164	7.6

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]		Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
165	1.4		166	0.8
167	6.0		168	0.5
169	2800		170	5.6

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der Selektivität der Substanzen bezüglich FXIa-Hemmung werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Faktor Xa, Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Faktor Xa (1.3 nmol/l von Kordia), Trypsin (83 mU/ml von Sigma) und Plasmin (0.1 µg/ml von Kordia) werden diese Enzyme gelöst (50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l Natriumchlorid, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], 5 mmol/l Calciumchlorid, pH 7.4) und für 15 min mit Prüfsubstanz in verschiedenen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid sowie mit Dimethylsulfoxid ohne Prüfsubstanz inkubiert. Anschließend wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe der entsprechenden Substrate gestartet (5 µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von Bachem für Faktor Xa und Trypsin, 50 µmol/l MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC von Bachem für Plasmin). Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei 22°C wird die Fluoreszenz gemessen (Anregung: 360 nm, Emission: 460 nm). Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) Thrombin Generation Assay (Thrombogram)

Die Wirkung der Prüfsubstanzen auf das Thrombogram (Thrombin Generation Assay nach Hemker) wird in vitro in Humanplasma (Octaplas® von der Firma Octapharma) bestimmt.

Im Thrombin Generation Assay nach Hemker wird die Aktivität von Thrombin in gerinnendem Plasma durch die Messung der fluoreszenten Spaltprodukte des Substrats I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem) bestimmt. Die Reaktionen werden in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel durchgeführt. Um die Reaktion zu starten werden Reagenzien der Firma Thrombinscope verwendet (30 pM or 0.1 pM recombinant tissue factor, 24 µM phospholipids in HEPES). Außerdem wird ein Thrombin Calibrator der Firma Thrombinscope verwendet, dessen amidolytische Aktivität zur Berechnung der Thrombinaktivität in einer Probe mit unbekannter Menge an Thrombin benötigt wird. Die Testdurchführung erfolgt

nach Herstellerangaben (Thrombionsocpe BV): 4 µl der Prüfsubstanz oder des Lösungsmittels, 76 µl Plasma und 20 µl PPP-Reagenz oder Thrombin Calibrator werden 5 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 20 µl 2.5 mM Thrombinsubstrat in 20 mM Hepes, 60 mg/ml BSA, 102 mM Calciumchlorid wird die Thrombin Generierung 120 min alle 20 s gemessen. Die Messung wird
5 mit einem Fluorometer (Fluoroskan Ascent) der Firma Thermo Electron durchgeführt, der mit einem 390/460 nM Filterpaar und einem Dispenser ausgestattet ist.

Durch die Verwendung der „thrombinscope software“ wird das Thrombogramm berechnet und graphisch dargestellt. Die folgenden Parameter werden berechnet: lag time, time to Peak, Peak, ETP (endogenous thrombin potential) und start tail.

10 a.4) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird in vitro in Human- und Tierplasma (z. B. Maus-, Ratten-, Kaninchen-, Schwein- und Hundeplasma) bestimmt. Dazu wird Blut unter Verwendung einer 0.11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wird unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt
15 und 15 Minuten bei ca. 4000 g zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert.

Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim oder Hemoliance® RecombiPlastin von der Firma Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen
20 werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wird in Gegenwart variierender
25 Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (C.K. Prest von der Firma Diagnostica Stago) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma und dem PTT Reagenz (Cephalin, Kaolin) inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von einer 25 mM wässrigen Calciumchlorid-Lösung die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die
30 Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine 1.5 fache Verlängerung der aPTT bewirken. Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle B aufgeführt:

Tabelle B

Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]		Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]
1	0.1		2	0.14
3	0.2		4	0.21
5	0.21		6	0.21
8	0.09		9	0.09
10	0.13		11	0.08
12	0.1		13	0.44
14	0.49		15	0.09
16	0.23		17	0.35
18	0.16		22	0.06
23	0.28		24	0.31
25	0.14		26	0.19
27	0.24		28	0.33
29	0.14		30	0.12
31	0.22		32	0.09
33	0.11		34	0.11
35	0.11		36	0.07
37	0.12		38	0.42
39	0.1		40	0.11
41	0.18		42	0.1
43	0.06		44	0.11
45	0.14		46	0.22
47	0.51		48	0.1
49	0.08		50	0.16
51	0.44		52	0.2

- 499 -

Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]		Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]
53	0.16		54	0.24
55	0.37		56	0.44
57	0.44		58	0.51
59	0.51		60	0.63
61	0.07		62	0.53
63	0.01		64	0.08
65	0.48		66	0.32
67	0.12		68	0.15
69	0.22		70	0.08
71	0.1		72	0.15
73	0.22		74	0.09
75	0.06		76	0.37
77	0.22		78	0.38
79	0.21		80	0.41
81	0.41		82	0.39
83	0.09		84	0.3
85	0.12		86	0.14
87	0.47		88	0.31
89	0.03		90	0.06
91	0.14		92	0.15
93	0.21		94	0.23
95	0.33		96	0.5
97	0.06		98	0.06
99	0.27		100	0.1
101	0.07		102	-

- 500 -

Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]		Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]
103	0.1		104	0.05
106	0.11		107	0.1
108	0.07		109	0.11
110	0.11		111	0.13
112	0.17		113	0.07
114	0.14		115	0.09
116	0.57		117	0.18
118	0.11		119	0.08
120	0.14		121	0.007
122	0.16		123	0.02
124	0.1		125	0.09
126	0.14		127	0.14
128	0.14		129	0.09
130	0.12		131	0.2
132	0.05		133	0.1
134	0.44		135	0.24
136	0.29		137	0.07
138	0.25		139	0.17
140	0.25		141	0.30
142	0.33		143	0.07
144	0.06		145	0.07
146	0.07		147	0.01
148	0.07		149	0.04
150	0.07		151	0.1
152	0.7		153	0.08

Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]		Beispiel-Nr.	aPTT [μmol/l]
154	0.09		155	0.16
157	0.33		158	0.1
159	0.36		162	0.15
163	0.07		164	0.13
166	0.09		167	0.12

a.5) Bestimmung der fibrinolytischen Wirkung

Die anti-fibrinolytische Wirkung *in vitro* wird in humanem, Plättchen-freien Plasma bewertet. Tissue Faktor (TF) (1 pM) und Tissue Plasminogenaktivator (tPA) (40 nM) werden zusammen mit

5 12.5 mM wässriger Calciumchlorid-Lösung und Substanz in Plasma pipettiert. Nach erfolgter Clot-Bildung wird die sich anschließende Clot-Lyse über einen Zeitraum von 30 Minuten photometrisch bestimmt.

a.6) Messung der Plasmin-Hemmung

Zur Bestimmung der Plasmin-Hemmung der erfindungsgemäßen Substanzen wird ein

10 biochemisches Testsystem verwendet, in dem die Umsetzung eines peptidischen Plasmin-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Plasmin benutzt wird. Dabei spaltet Plasmin von dem peptischen Plasmin-Substrat das C-terminale Aminomethylcoumarin (AMC) ab, dessen Fluoreszenz gemessen wird. Die Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

15 Prüfsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und seriell in Dimethylsulfoxid verdünnt (3000 μM bis 0.0078 μM; resultierende Endkonzentrationen im Test: 50 μM bis 0.00013 μM). Jeweils 1 μl der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von weißen Mikrotiterplatten der Firma Greiner (384 Vertiefungen) vorgelegt. Anschließend werden nacheinander 20 μl Assaypuffer (50 mmol/l Tris-Puffer pH 7.4; 100 mmol/l Natriumchlorid; 5

20 mmol/l Calciumchlorid; 0.1% bovines Serumalbumin) und 20 μl Plasmin der Firma Kordia (0.3 μg/ml in Assaypuffer) hinzugefügt. Nach 15 min Inkubation wird die Enzymreaktion durch Zugabe von 20 μl des in Assaypuffer gelösten Plasmin Substrates MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC (150 μM in Assaypuffer) der Firma Bachem gestartet, für 30 min bei Raumtemperatur (22°C) inkubiert und anschließend eine Fluoreszenzmessung durchgeführt (Anregung: 360 nM, Emission: 460 nM). Die

gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfschubstanz werden mit denen von Kontrollansätzen ohne Prüfschubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfschubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet. Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle C aufgeführt:

5 **Tabelle C**

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]		Beispiel-Nr.	IC ₅₀ [nM]
7	1.9		20	5.7
21	1.1		96	1.4
102	0.74		116	4.4
133	1.6		134	0.64
135	0.96		136	1.5
137	2.2		138	2.3
139	13		140	1.5
141	1.6		142	2.1
156	0.58		157	1.7
158	0.43		159	0.32
160	1.3		161	6.7
162	1.1		163	8.8
164	13		165	1.9
167	1.9		169	270
170	1.3			

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (*in vivo*)

b.1) Arterieller Thrombose-Modell (Eisen(II)chlorid-induzierte Thrombose) in Kombination mit Ohrblutungszeit im Kaninchen

- 10 Die antithrombotische Aktivität der FXIa-Inhibitoren wird in einem arteriellen Thrombose-Modell getestet. Dabei wird die Thrombusbildung durch chemische Beschädigung eines Bereichs der Arteria carotis im Kaninchen ausgelöst. Simultan wird die Ohrblutungszeit bestimmt.

- Männliche Kaninchen (Crl:KBL (NZW)BR, Charles River) unter normaler Diät mit einem Gewicht von 2.2 – 2.5 kg Körpergewicht werden durch intramuskuläre Applikation von Xylazin und Ketamin (Rompun, Bayer, 5 mg/kg und Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg Körpergewicht) anästhesiert. Die Anästhesie wird weiterhin durch intravenöse Gabe derselben
- 5 Präparate (bolus: Dauerinfusion) über die rechte Ohrvene unterstützt.

- Nach Freipräparation der rechten Arteria carotis wird der Gefäßschaden dadurch erzeugt, dass ein Stück Filterpapier (10 mm x 10 mm) auf einem Streifen Parafilm® (25 mm x 12 mm) um die A. carotis gewickelt wird, ohne den Blutfluß dadurch zu beeinträchtigen. Das Filterpapier enthält 100 µL einer 13%igen Lösung von Eisen(II)chlorid (Sigma) in Wasser. Nach 5 min wird das
- 10 Filterpapier entfernt und das Gefäß zweimal mit wässriger 0.9%iger Natriumchlorid-Lösung gespült. 30 min nach der Verletzung wird die Arteria carotis im Bereich der Schädigung herauspräpariert und eventuell vorhandenes thrombotisches Material entnommen und gewogen.

- Die Prüfsubstanzen werden entweder intravenös über die Vena femoralis den anästhesierten oder oral mittels Schlundsonde den wachen Tieren jeweils 5 min beziehungsweise 2 h vor Schädigung
- 15 verabreicht.

- Die Ohrblutungszeit wird 2 min nach der Schädigung der Arteria carotis bestimmt. Hierzu wird das linke Ohr rasiert und ein definierter Schnitt von 3 mm Länge (Klinge Art.Nummer 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Germany) parallel zur Ohrlängsachse gesetzt. Dabei wird darauf geachtet, kein sichtbares Gefäß zu verletzen. Eventuell austretendes Blut wird in 15 Sekunden-Intervallen mit
- 20 genau gewogenen Filterpapierstücken aufgenommen, ohne die Wunde direkt zu berühren. Die Blutungszeit wird berechnet als die Zeitspanne vom Setzen des Schnitts bis zu dem Zeitpunkt, an dem am Filterpapier kein Blut mehr nachweisbar ist. Das ausgetretene Blutvolumen wird nach Wiegen der Filterpapierstücke berechnet.

c) Bestimmung der fibrinolytischen Wirkung (*in vivo*)

- 25 **c.1) hyper-fibrinolytische Ratten**

- Die Bestimmung der antifibrinolytischen Wirkung *in vivo* wird in hyper-fibrinolytischen Ratten durchgeführt. Nach Narkotisierung und Kathetrisierung der Tiere wird die Hyper-Fibinolyse durch Infusion von Tissue Plasminogenaktivator (tPA) (8 mg/kg/h) ausgelöst. 10 Minuten nach Beginn der tPA-Infusion wird die Substanzen als i.v. Bolus appliziert. Nach weiteren 15 Minuten wird die
- 30 tPA-Infusion beendet und eine Transsektion des Schwanzes durchgeführt. Die subaquale Blutung (in 37°C temperierter physiologischer Natriumchlorid-Lösung) wird über 30 Minuten beobachtet und die Blutungszeit bestimmt.

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zubereitungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können beispielsweise folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

- 10 Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:**15 Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

20 Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

- 505 -

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

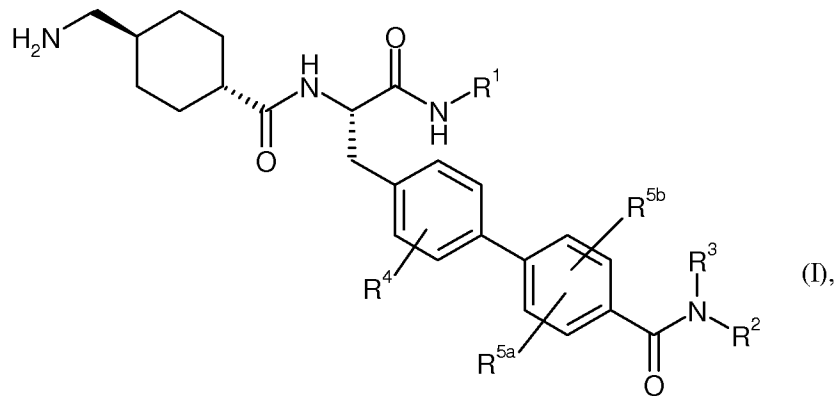
i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Natriumchloridlösung, Glucoselösung 5% und/oder Polyethylenglykol 400 / Wasser 30% m/m) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

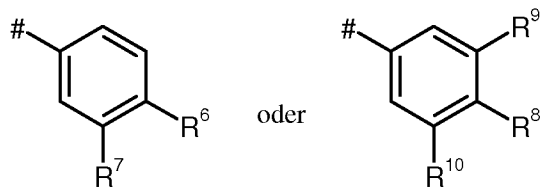
- 506 -

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 R^1 für eine Gruppe der Formel

steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 R^6 für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

10 wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Cyano, Hydroxy und C_1 - C_3 -Alkyl,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy,

15

oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

- 507 -

oder

5 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Methoxy, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

R⁸ und R⁹ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Chlor, Cyano, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₃-Alkyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

15 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl und Methoxy,

oder

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

20 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, Methoxy, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

25 R¹⁰ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Hydroxycarbonyl steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Hydroxy, Amino,

- 508 -

Hydroxycarbonyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(OCH₂CH₂)_m-OH, Trimethylaminium, Pyrrolidinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl und 4- bis 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl,

5 worin n eine Zahl von 1 bis 6 ist,

worin m eine Zahl von 1 bis 6 ist,

10 worin Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

und

15 worin Heterocyclylcarbonyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

und

20 wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₃-Alkylamino,

worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten Fluor oder einem Substituenten Phenyl,

25 und

30 wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₃-Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl,

- 509 -

worin Alkyl und Alkylamino substituiert sein können mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Fluor,

5 und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 4 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,

R^3 für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht,

oder

10 R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden,

wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxy, Amino, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkylamino, Difluormethyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, 15 Aminocarbonyl und C_1 - C_3 -Alkylaminocarbonyl,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

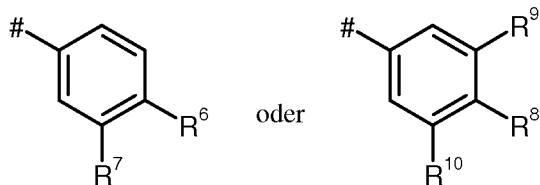
R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_1 - C_4 -Alkyl, Methoxy, Ethoxy oder Trifluormethyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,

20 oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

- 510 -

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁶ für 5-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₃-Alkyl,

5 worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,

oder

10 worin Alkyl substituiert ist mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Alkyl zusätzlich substituiert ist mit 1 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ und R⁹ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen 5-gliedrigen Heterocyclus bilden,

15 wobei der Heterocyclus substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Hydroxy, Methyl, Ethyl und n-Propyl,

worin Methyl, Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl,

oder

20 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

25 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

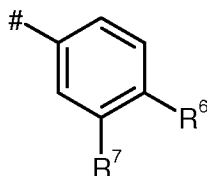
R¹⁰ für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

- 511 -

- R^2 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht,
- 5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, C_1 - C_3 -Alkylamino und Trifluormethyl,
- und
- wobei Cycloalkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Methyl und C_1 - C_3 -Alkylamino,
- 10 und
- wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, Hydroxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkylamino, 2,2,2-Trifluoreth-1-yl und C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl,
- 15 worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten Hydroxy,
- und wobei Heterocyclyl zusätzlich substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Methyl,
- R^3 für Wasserstoff steht,
- 20 oder
- R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,
- R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,
- R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,
- 25 R^{5b} für Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy steht,
- oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.
3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

- 512 -

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R⁶ für Triazolyl steht,

wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

10 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R² für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

15 wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Trifluormethyl,

und

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

20 wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Fluor, C₁-C₄-Alkyl und 2,2,2-Trifluoreth-1-yl,

R³ für Wasserstoff steht,

oder

- 513 -

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind ein Pyrrolidinyll oder Piperazinyl bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

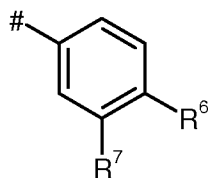
R^{5a} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl steht,

5 R^{5b} für Wasserstoff steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für eine Gruppe der Formel



10 steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Triazolyl steht,

wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

15 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

R^7 für Wasserstoff steht,

20 R^2 für Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyll und Piperidinyll steht,

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C₁-C₃-Alkylamino,

und

- 514 -

wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

R^3 für Wasserstoff steht,

5 R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

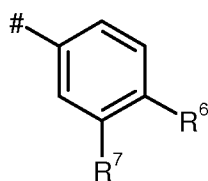
R^{5a} für Fluor oder Methyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

10 R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei # die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^6 für Triazolyl steht,

15 wobei Triazolyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethyl und n-Propyl,

worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

20 R^7 für Wasserstoff steht,

R^2 für Cyclohexyl steht,

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C_1 - C_3 -Alkylamino,

- 515 -

R³ für Wasserstoff steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^{5a} für Fluor oder Methyl steht,

R^{5b} für Wasserstoff steht,

5 oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl oder 1*H*-Indazol-6-yl steht,

10 wobei der 5-gliedrige Heterocyclus in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo, Methyl, Ethyl und n-Propyl,

15 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sein können mit 4 bis 7 Substituenten Fluor,

oder

20 worin Ethyl und n-Propyl substituiert sind mit einem Substituenten Hydroxycarbonyl und worin Ethyl und n-Propyl zusätzlich substituiert sind mit 4 bis 6 Substituenten Fluor,

und

25 wobei der Benzylring in 2,3-Dihydro-1*H*-benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1*H*-Benzimidazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1*H*-indazol-6-yl, 2,3-Dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 1*H*-Benzimidazol-6-yl und 1*H*-Indazol-6-yl substituiert sein kann mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor und Chlor,

- 516 -

R^2 für Ethyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl oder über ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidinyl und Piperidinyl steht,

wobei Ethyl substituiert ist mit einem Substituenten Trifluormethyl,

5 und

wobei Cyclohexyl substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino und C_1 - C_3 -Alkylamino,

und

10 wobei Pyrrolidinyl und Piperidinyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxo und Methyl,

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Wasserstoff oder Fluor steht,

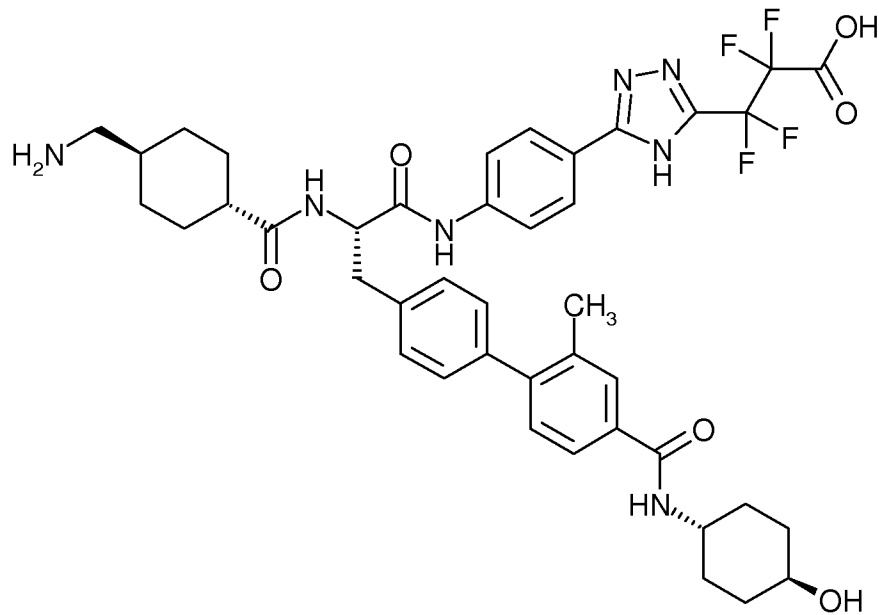
R^{5a} für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

15 R^{5b} für Wasserstoff steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

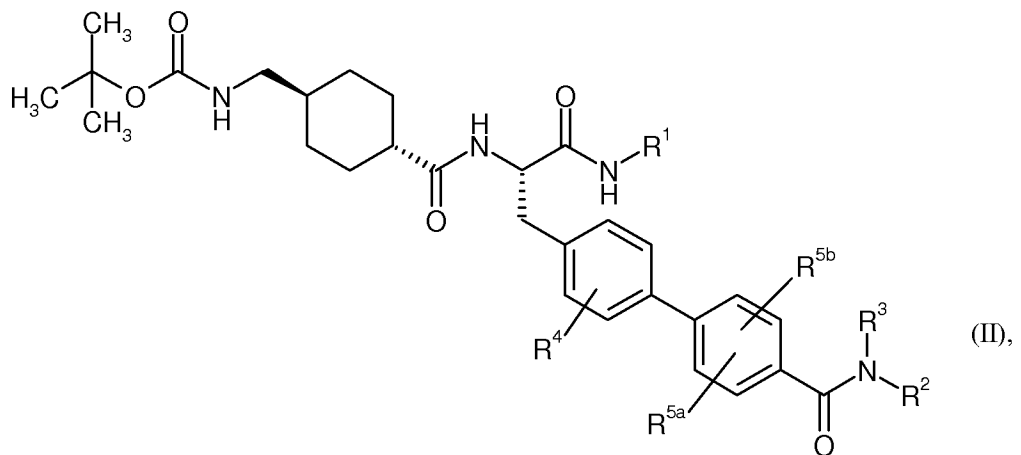
7. 3-[5-(4-{[(2*S*)-2-({[*trans*-4-(Aminomethyl)cyclohexyl]carbonyl}-amino)-3-{4'-[(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]-2'-methylbiphenyl-4-yl}propanoyl]-amino}phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure (Enantiomer 1) nach Anspruch 1 mit der
20 folgenden Formel

- 517 -



oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



in welcher

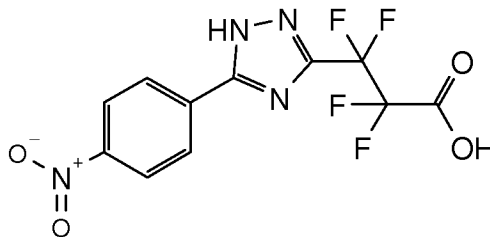
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} und R^{5b} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Säure umgesetzt wird.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

- 518 -

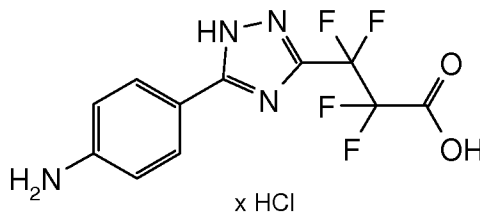
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen.
12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
13. Arzneimittel nach Anspruch 12 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 14. Verfahren zur Bekämpfung von thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7, eines Arzneimittels nach Anspruch 12 oder eines nach Anspruch 10 oder 11 erhaltenen Arzneimittels.
- 15 15. 2,2,3,3-Tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propansäure mit der folgenden Formel



oder

3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure-Hydrochlorid
mit der folgenden Formel

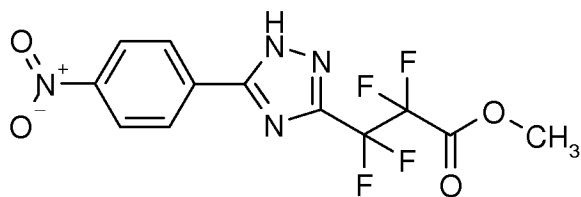
20



oder

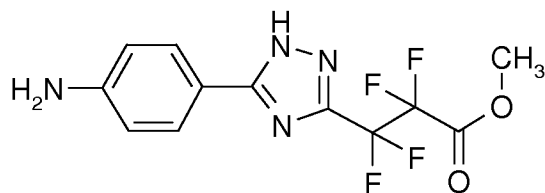
- 519 -

Methyl-2,2,3,3-tetrafluor-3-[5-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]propanoat mit der folgenden Formel



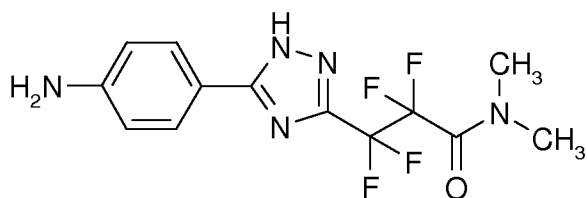
oder

5 Methyl-3-[5-(4-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanoat mit der folgenden Formel



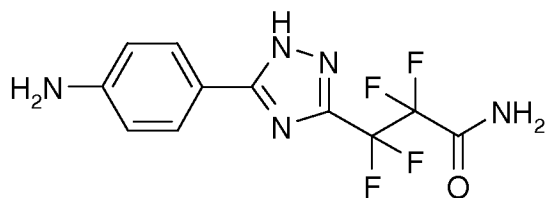
oder

10 3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-*N,N*-dimethylpropanamid mit der folgenden Formel



oder

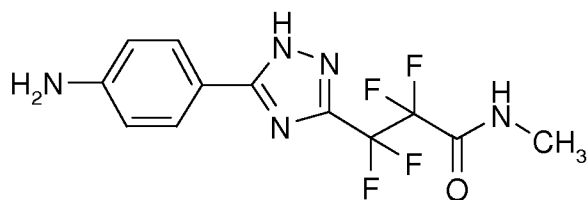
3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropanamid mit der folgenden Formel



- 520 -

oder

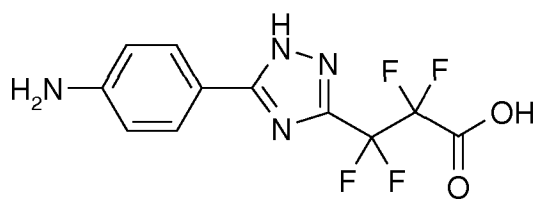
3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluor-*N*-methylpropanamid mit der folgenden Formel



5

oder

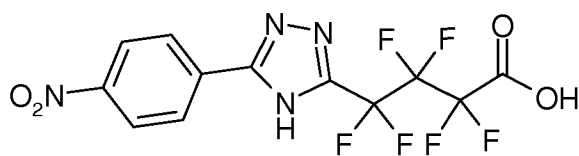
3-[5-(4-Aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3-tetrafluorpropansäure mit der folgenden Formel



oder

10

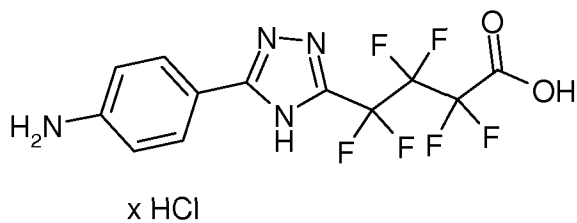
2,2,3,3,4,4-Hexafluor-4-[5-(4-nitrophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]butansäure mit der folgenden Formel



oder

15

4-[5-(4-Aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4-hexafluorbutansäure-Hydrochlorid mit der folgenden Formel



- 521 -

oder eines der Salze, der Solvate oder der Solvate der Salze dieser Verbindungen.