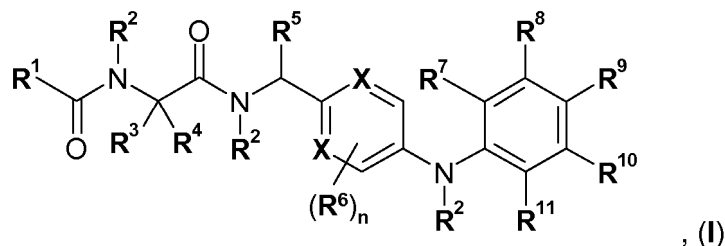


VERBINDUNGEN ALS BRADYKININ-B1-ANTAGONISTEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und X wie nachstehend beschrieben definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und deren Verwendung.

10

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

15 In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer Ausführungsform 1

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

- R^1
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest $R^{1.1}$ substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe,
 - (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 - (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest $R^{1.2}$ substituierte C_{3-6} -Cycloalkylgruppe, in der eine $-CH_2$ -Einheit durch eine $-C(O)-$ Gruppe ersetzt sein kann,
 - (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.3}$ substituierte Aryl- C_{0-2} -alkylengruppe,
 - (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.4}$ substituierter fünfgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,

25

- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl- C_{0-2} -alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
- (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
- (h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine $-CH_2$ -Einheit durch eine $-C(O)$ -Gruppe ersetzt sein kann,
- (i) $-O-R^{1.1.1}$,
- (j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$ oder
- (k) $-C(=NR^{1.5})-CN$,

$R^{1.1}$ Halogen, $-NO_2$, $-CN$, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-OR^{1.1.1}$, $-SR^{1.1.1}$, $-C(O)R^{1.1.1}$, $-S(O)_2R^{1.1.2}$, $-O-S(O)_2R^{1.1.1}$, $-CO_2R^{1.1.1}$, $-O-C(O)-R^{1.1.1}$, $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$, $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$, $-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$, $-NR^{1.1.3}-CO_2R^{1.1.1}$ oder $-C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,

- $R^{1.1.1}$ (a) H,
- (b) C_{1-4} -Alkyl,
- (c) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.1}$ substituierte Phenylgruppe,
- (e) C_{3-6} -Cycloalkyl oder
- (f) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.1.1.2}$ substituierte Pyridylgruppe,

$R^{1.1.1.1}$ unabhängig voneinander

- (a) Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{1-4} -Alkyl oder
- (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

$R^{1.1.1.2}$ unabhängig voneinander Halogen oder C_{1-4} -Alkyl,

$R^{1.1.2}$ (a) C_{1-4} -Alkyl,

- (b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

(c) -O-C₁₋₄-Alkyl oder

(d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.1} substituierte Phenylgruppe,

R^{1.1.3},

5 **R**^{1.1.4} unabhängig voneinander

(a) H,

(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.4.1} substituierte
C₁₋₄-Alkylgruppe,

(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.1} substituierte Phenylgruppe,

10 (d) C₃₋₆-Cycloalkyl, oder

R^{1.1.3} und **R**^{1.1.4} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

15

R^{1.1.3} und **R**^{1.1.4} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden,

R^{1.1.4.1} unabhängig voneinander Halogen, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ oder
20 -SO₂-**R**^{1.1.2},

R^{1.2} Halogen, -NO₂, -CN, OH, -O-CH₃ oder Phenyl,

R^{1.3} (a) Halogen, -NO₂, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -CO₂**R**^{1.1.1}, C₁₋₆-Alkyl oder

25

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.4} unabhängig voneinander

(a) Halogen, -NO₂, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -S(O)-**R**^{1.1.2}, -S(O)₂-**R**^{1.1.2}, -NR^{1.1.3}**R**^{1.1.4},
30 -N(**R**^{1.4.1})-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl,

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, oder

(c) eine Oxo-Gruppe,

- R^{1.4.1}** H oder C₁₋₄-Alkyl,
- R^{1.5}** -OH oder -O-C₁₋₃-Alkyl,
- 5 **R²** (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,
(c) C₁₋₄-Alkyl-C(O)-,
- 10 **R³ und R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch einen Rest **R^{3.1}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO₂ ersetzt sein kann,
- 15 **R^{3.1}** H, -OH,
- R⁵** (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,
(c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
20 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- R⁶** unabhängig voneinander
(a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
-O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
25 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- R⁷** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
(b) C₁₋₆-Alkyl,
30 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
kann,
(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
(e) -O-C₁₋₆-Alkyl,

- (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (h) -C(O)-R^{7.1},
 (i) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-R^{7.2},
 5 (j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
 aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
 Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder
 (k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 10 sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe
 bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,
- R^{7.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
N-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 15
- R^{7.2}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder
N-Morpholinyl und
- R⁸** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
 20
- R⁹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 25 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) C₂₋₄-Alkinyl,
 (f) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (g) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 30 (h) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (i) -C(O)-R^{9.1},
 (j) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,

- R^{9.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R¹⁰** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
- 5 **R¹¹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 10 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 15 (h) -C(O)-**R^{11.1}**,
 (i) -S-C₁₋₃-Alkyl, -SO₂-**R^{11.2}**,
 (j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
 aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
 20 Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder
 (k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe
 bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,
- 25 **R^{11.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
N-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R^{11.2}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder
N-Morpholinyl und
- 30 **X** unabhängig voneinander C-**R⁶** oder N,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine Ausführungsform **2** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform **1** erwähnt definiert sind und

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
- 10 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.2}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
- (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
- 15 (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
- 20 (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
- (h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
- 25 (i) -O-**R^{1.1.1}** oder
- (j) -N**R^{1.1.3}****R^{1.1.4}**,

R^{1.1} -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -O**R^{1.1.1}**, -N**R^{1.1.3}****R^{1.1.4}**,

- 30 **R^{1.1.1}**
- (a) H,
- (b) C₁₋₄-Alkyl,
- (c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.1.3},**R^{1.1.4}** unabhängig voneinander

(a) H,

(b) C₁₋₄-Alkyl,5 (c) C₃₋₆-Cycloalkyl, oder

R^{1.1.3} und **R^{1.1.4}** zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

10

R^{1.2} Halogen, -NO₂, -CN, -OH, -O-CH₃ oder Phenyl,**R^{1.3}** unabhängig voneinander(a) Halogen, -NO₂, -CN, -OR^{1.1.1}, C₁₋₆-Alkyl oder

15 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.4} unabhängig voneinander

(a) Halogen, -NO₂, -CN, -OR^{1.1.1}, -NR^{1.1.3}R^{1.1.4}, -N(R^{1.4.1})-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

20

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

R^{1.4.1} H oder C₁₋₄-Alkyl, bedeuten,

25

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

30 Eine Ausführungsform **3** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform **1** erwähnt definiert sind und

R¹ (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

- (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.3}$ substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten $R^{1.4}$ substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
 5 (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger
 10 Heterocyclus, in dem eine $-CH_2$ -Einheit durch eine $-C(O)$ -Gruppe ersetzt sein kann,

$R^{1.1}$ $-CN$, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$,

15 $R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) F , Cl , Br , $-OH$, $-OCH_3$, C_{1-6} -Alkyl oder

(b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

20 $R^{1.4}$ unabhängig voneinander

(a) F , Cl , Br , $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC_{2-3}$ -Alkyl, $-N(C_{2-3}$ -Alkyl) $_2$, $-NH-C(O)-C_{1-4}$ -Alkyl, C_{1-6} -Alkyl, oder

(b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

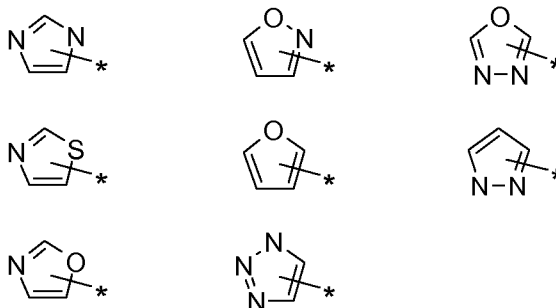
25 bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

30

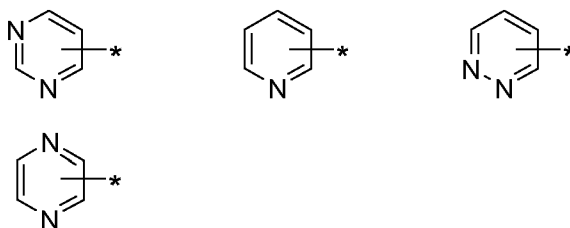
Eine Ausführungsform 4 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie voranstehend unter der Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind und

- R¹** (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



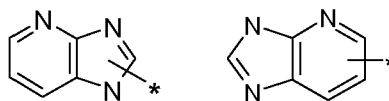
5

- (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

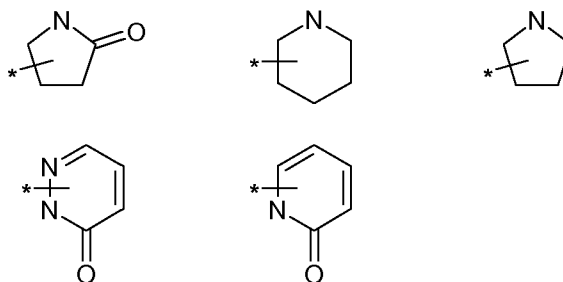


- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neungliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

10



- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



R^{1.1} -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

R^{1.3} unabhängig voneinander

- 5 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

R^{1.4} unabhängig voneinander

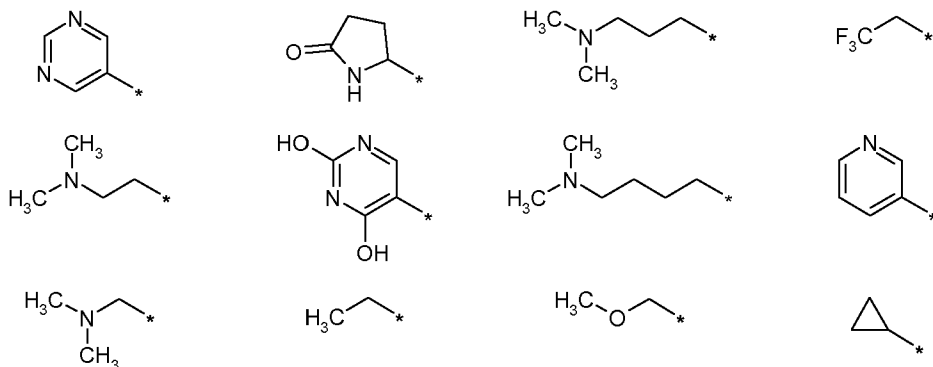
- 10 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂,
 -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, bedeuten,

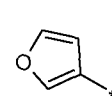
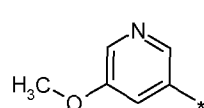
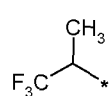
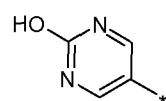
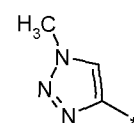
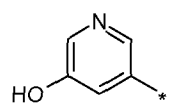
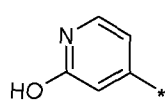
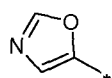
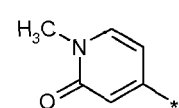
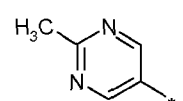
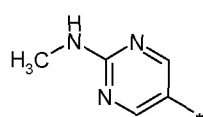
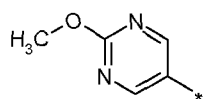
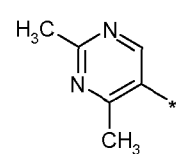
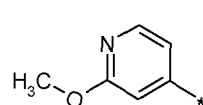
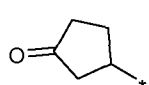
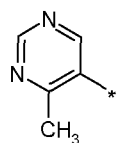
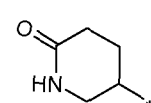
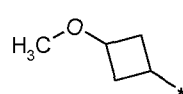
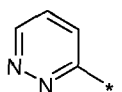
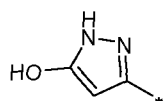
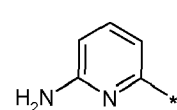
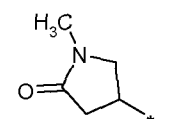
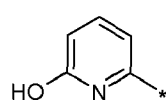
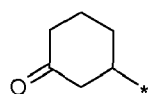
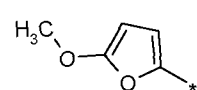
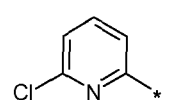
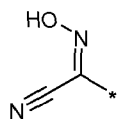
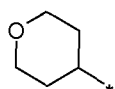
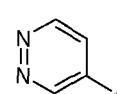
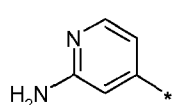
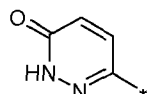
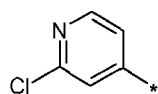
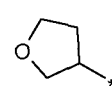
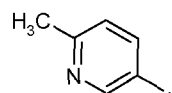
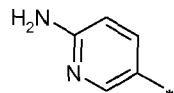
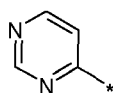
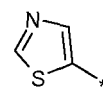
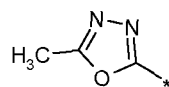
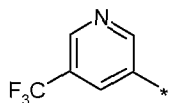
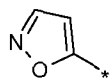
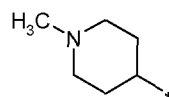
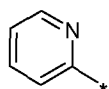
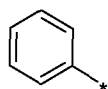
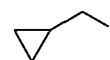
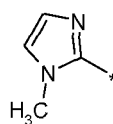
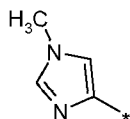
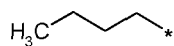
15

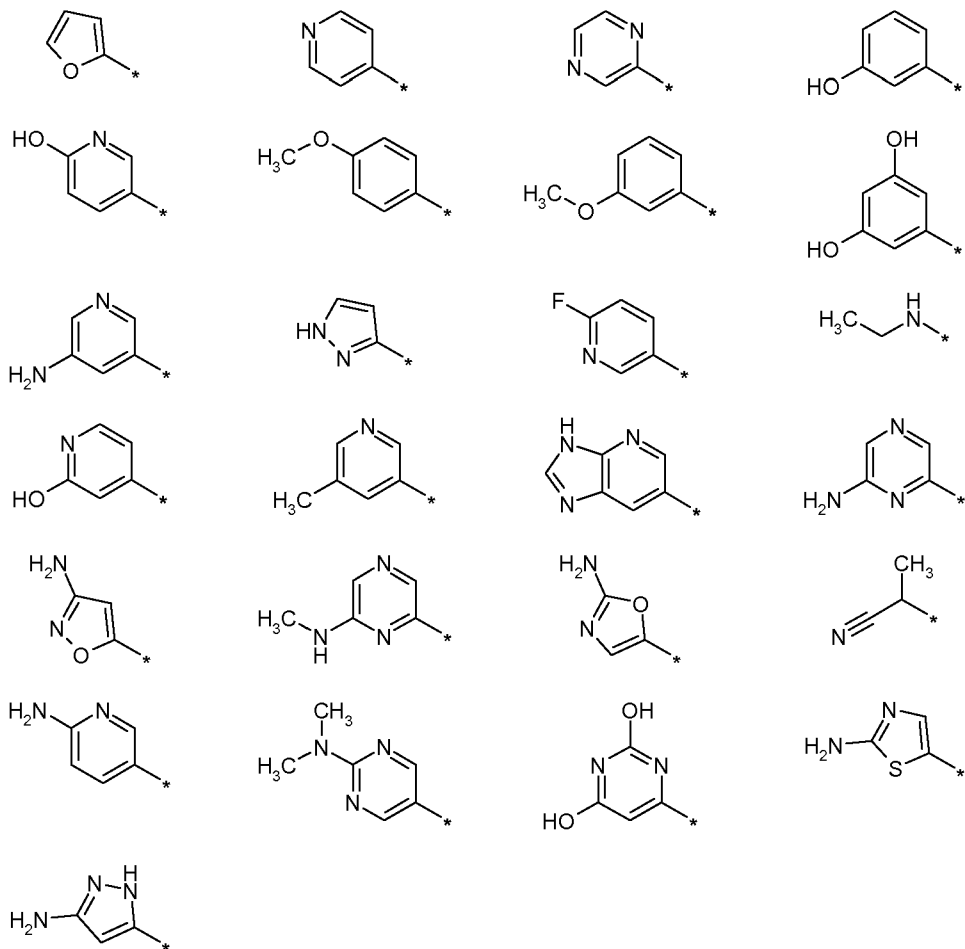
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 20 Eine Ausführungsform 5 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform 1 erwähnt definiert sind und

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus





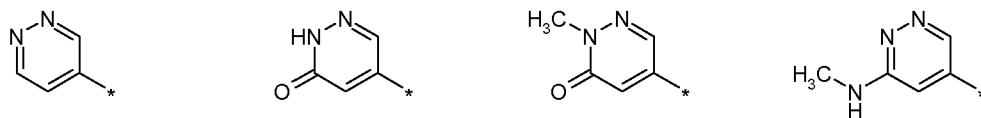


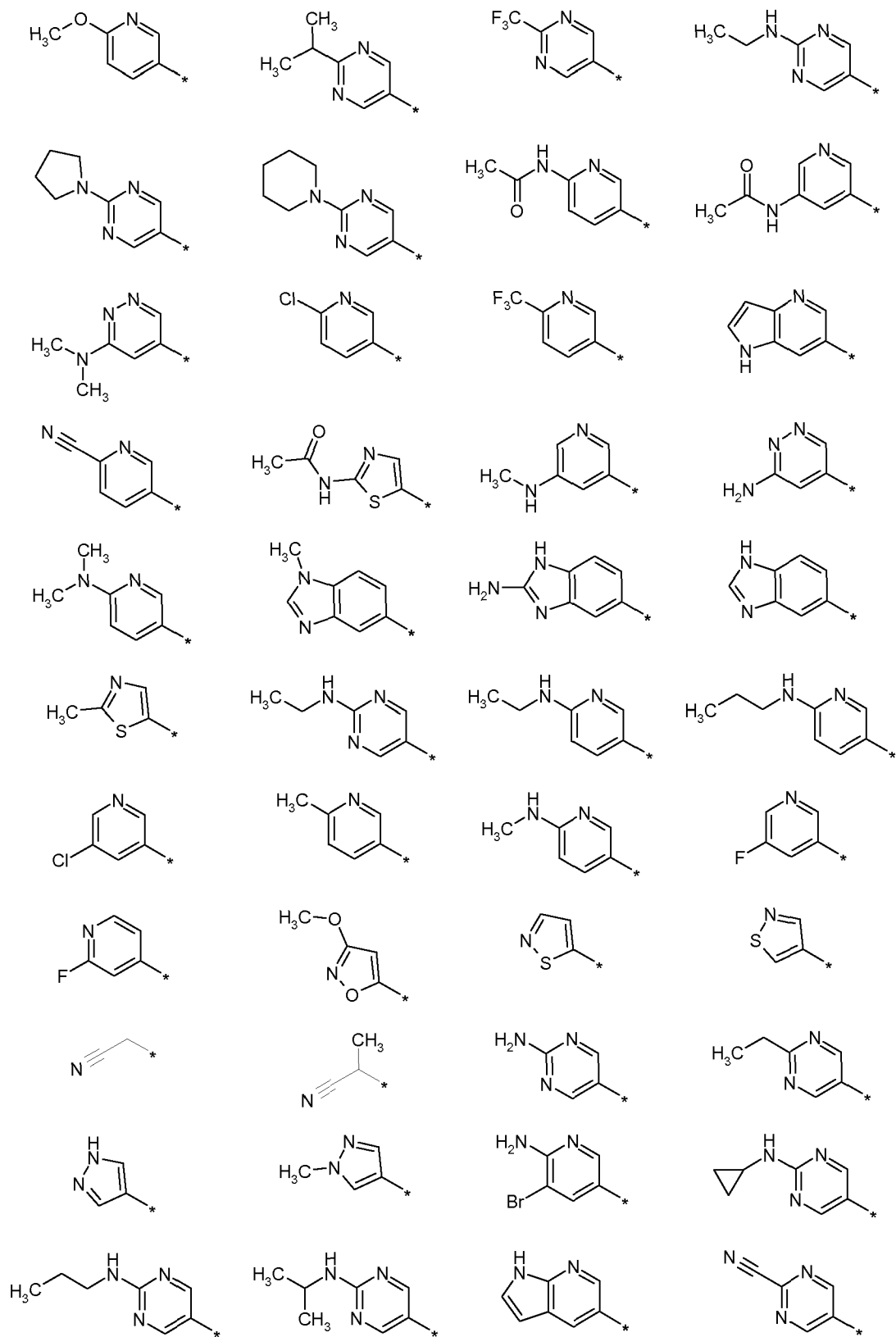
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

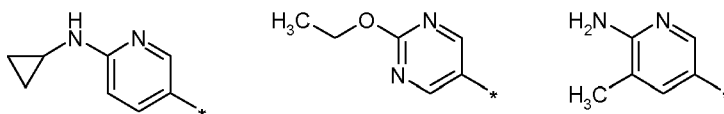
5

Eine Ausführungsform **6** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform **1** erwähnt definiert sind und

10 **R¹** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus







deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

Eine Ausführungsform **Z** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R**¹ wie voranstehend unter der Ausführungsform **1**, **2**, **3**, **4**, **5** oder **6** erwähnt definiert ist und

10 **n** eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

R² (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,

15 **R**³ und **R**⁴ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch einen Rest **R**^{3.1} substituierte C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO₂ ersetzt sein kann,

20 **R**^{3.1} H, -OH,

R⁵ (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,
(c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
25 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁶ unabhängig voneinander
(a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
-O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
30 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

- R⁷** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
(b) C₁₋₆-Alkyl,
(c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2
5 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert
sein kann,
(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
(e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
(f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
10 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
(h) -C(O)-**R^{7.1}**,
(i) -S-C₁₋₄-Alkyl,
- R^{7.1}** -NH₂, , -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl,
- 15 **R⁸** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
- R⁹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
(b) C₁₋₆-Alkyl,
20 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
kann,
(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
(e) C₂₋₄-Alkynyl,
25 (f) -O-C₁₋₆-Alkyl,
(g) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
(h) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
(i) -C(O)-**R^{9.1}**,
(j) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,
- 30 **R^{9.1}** -NH₂, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl,
- R¹⁰** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,

- R¹¹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 5 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 10 (h) -C(O)-**R^{11.1}**,
 (i) -S-C₁₋₃-Alkyl,

R^{11.1} -NH₂, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl, und

- 15 **X** unabhängig voneinander C-**R⁶** oder N, bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

20

Eine Ausführungsform **8** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R¹**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** oder **7** erwähnt definiert sind und

- 25 **R²** H oder CH₃ bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

30

Eine Ausführungsform **9** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R¹**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** oder **7** erwähnt definiert sind und

R² H bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
5 oder Basen.

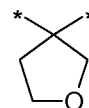
Eine Ausführungsform **10** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R¹**, **R²**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** oder **9** erwähnt definiert sind
10 und

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeuten,
15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

20 Eine Ausführungsform **11** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **I**, in denen **R¹**, **R²**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie voranstehend unter der Ausführungsform **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** oder **9** erwähnt definiert sind und

25 **R³** und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine Gruppe ausgewählt aus



bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine Ausführungsform 12 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 erwähnt definiert sind und

- 10 R^5 H oder CH_3 bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 15 Eine Ausführungsform 13 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 erwähnt definiert sind und

- 20 R^6 H, F, Cl oder Methyl bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 25 Eine Ausführungsform 14 der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n und X wie voranstehend unter der Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 erwähnt definiert sind und

- 30 R^7 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , CHF_2 ,

- R^8 H,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹⁰ H und

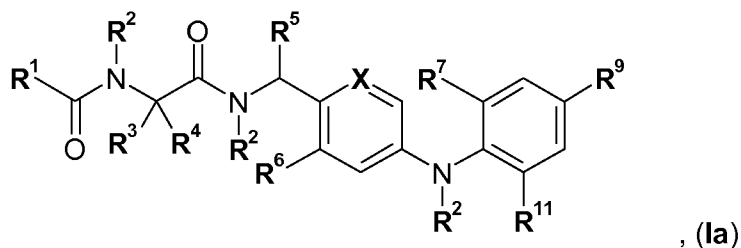
5

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
oder Basen.

10

Eine Ausführungsform **15** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**



15

in der

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 - (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
 - (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,

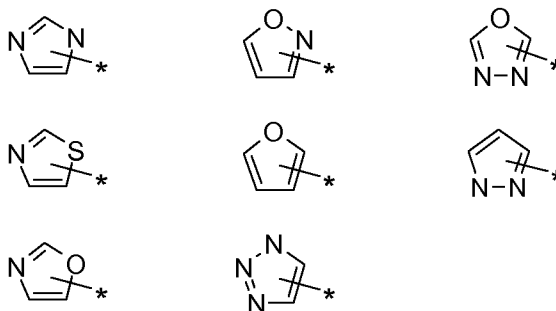
30

- R^{1.1}** -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
- R^{1.3}** unabhängig voneinander
(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, C₁₋₆-Alkyl oder
5 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und
- R^{1.4}** unabhängig voneinander
(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl,
10 oder
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- R²** H oder CH₃,
15
- R³ und R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein
kann,
- 20 **R⁵** H oder C₁₋₄-Alkyl,
- R⁶** H, F, Cl, Br oder C₁₋₄-Alkyl,
- R⁷** H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,
25
- R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,
- R¹¹** F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und
- 30 **X** CH oder N bedeuten,

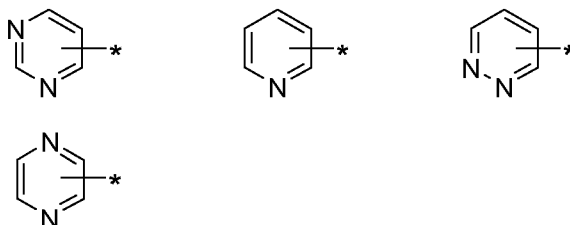
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **16** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**, in denen

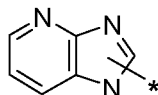
- 5 **R¹** (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- 10 (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

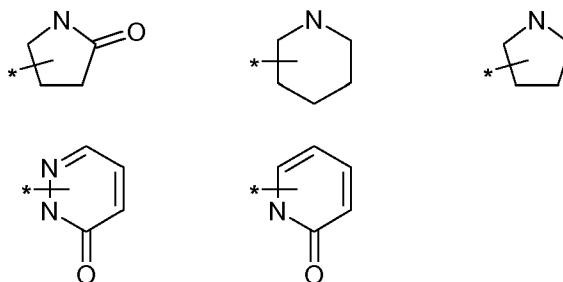


- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neungliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



15

- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



R^{1.1} -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

R^{1.3} unabhängig voneinander

- 5 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

R^{1.4} unabhängig voneinander

- 10 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂,
 -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

15 **R²** H oder CH₃,

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
 C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein
 kann,

20

R⁵ H oder CH₃,

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

25 **R⁷** H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

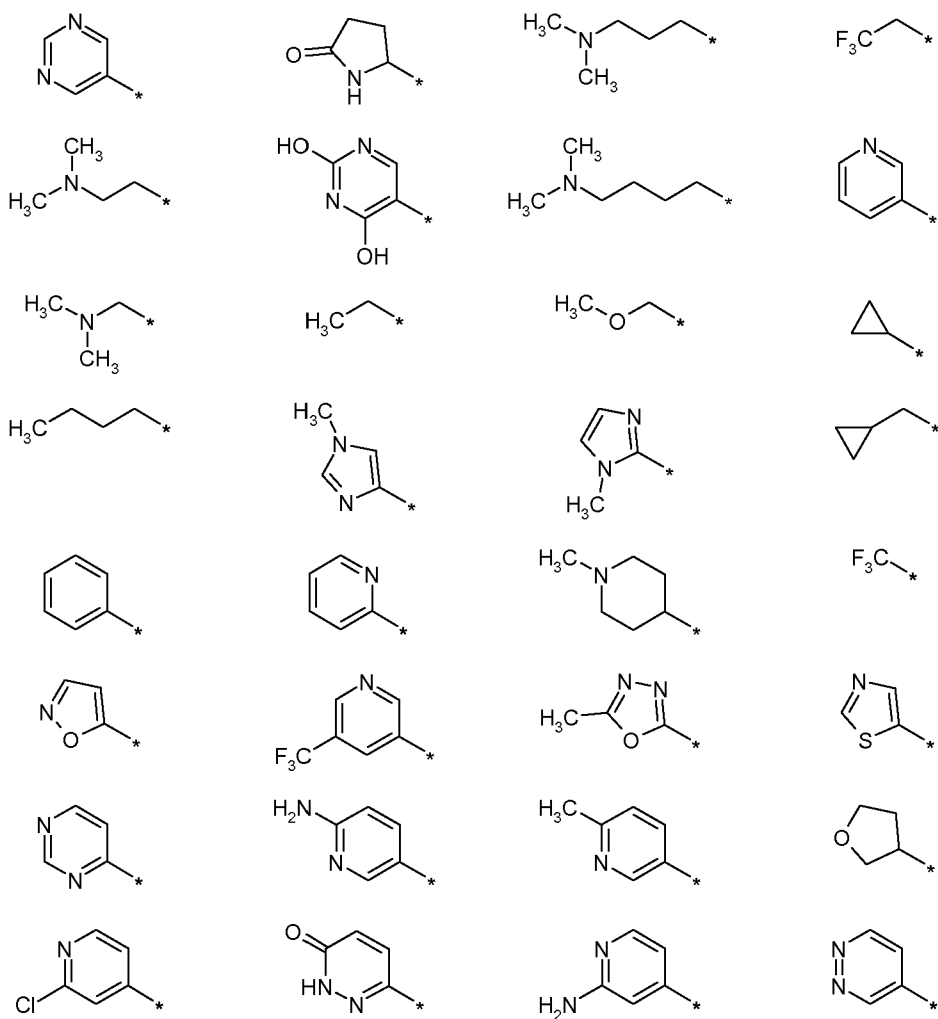
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

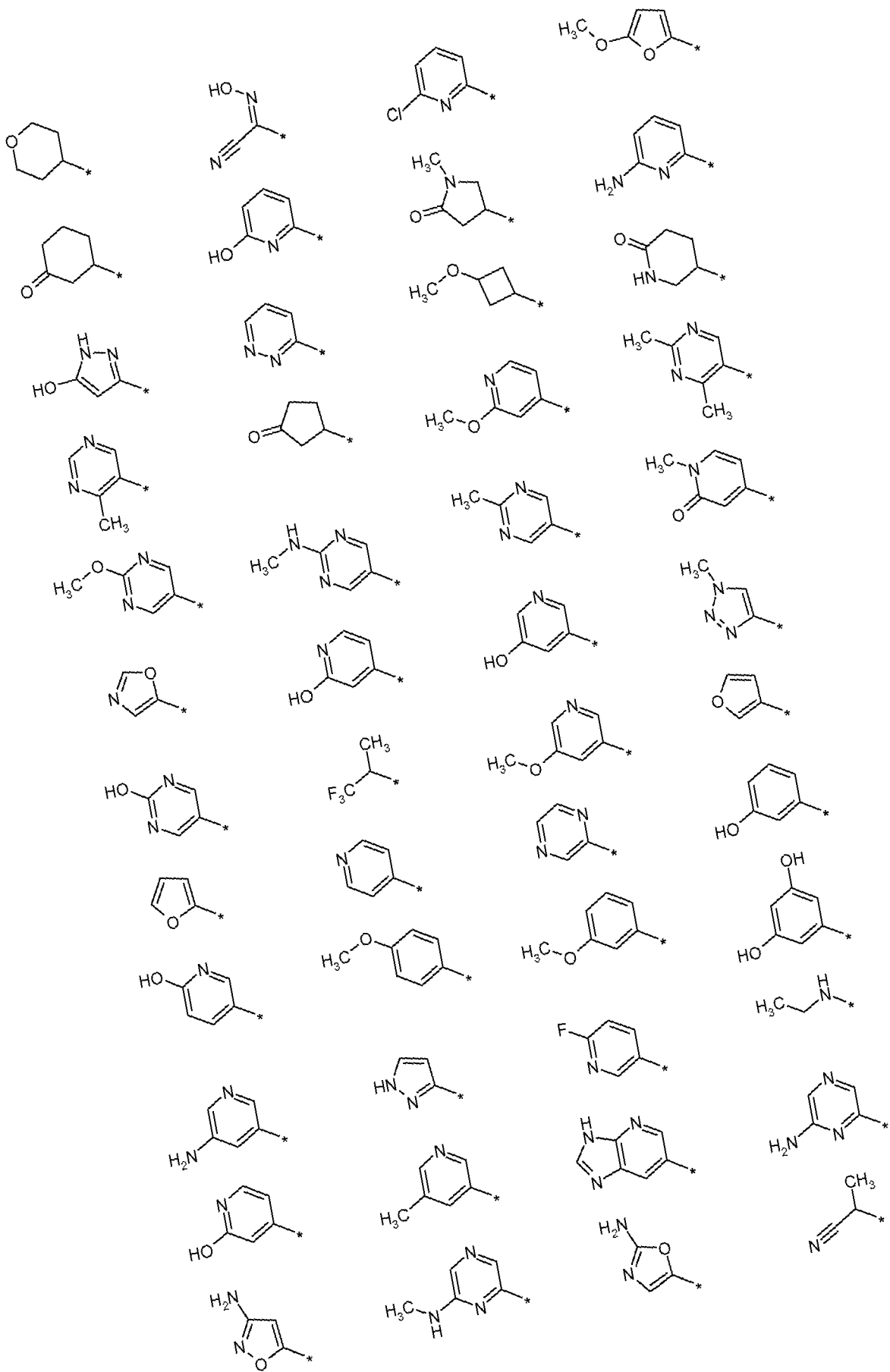
X CH oder N bedeuten,

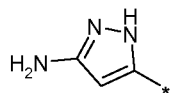
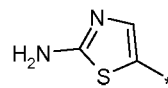
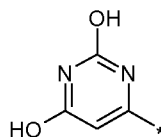
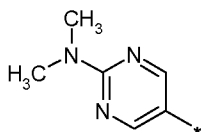
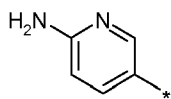
- 5 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

10 Eine Ausführungsform **17** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus







R² H oder CH₃,

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
 5 C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet,

R⁵ H oder CH₃,

10 **R⁶** H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

15

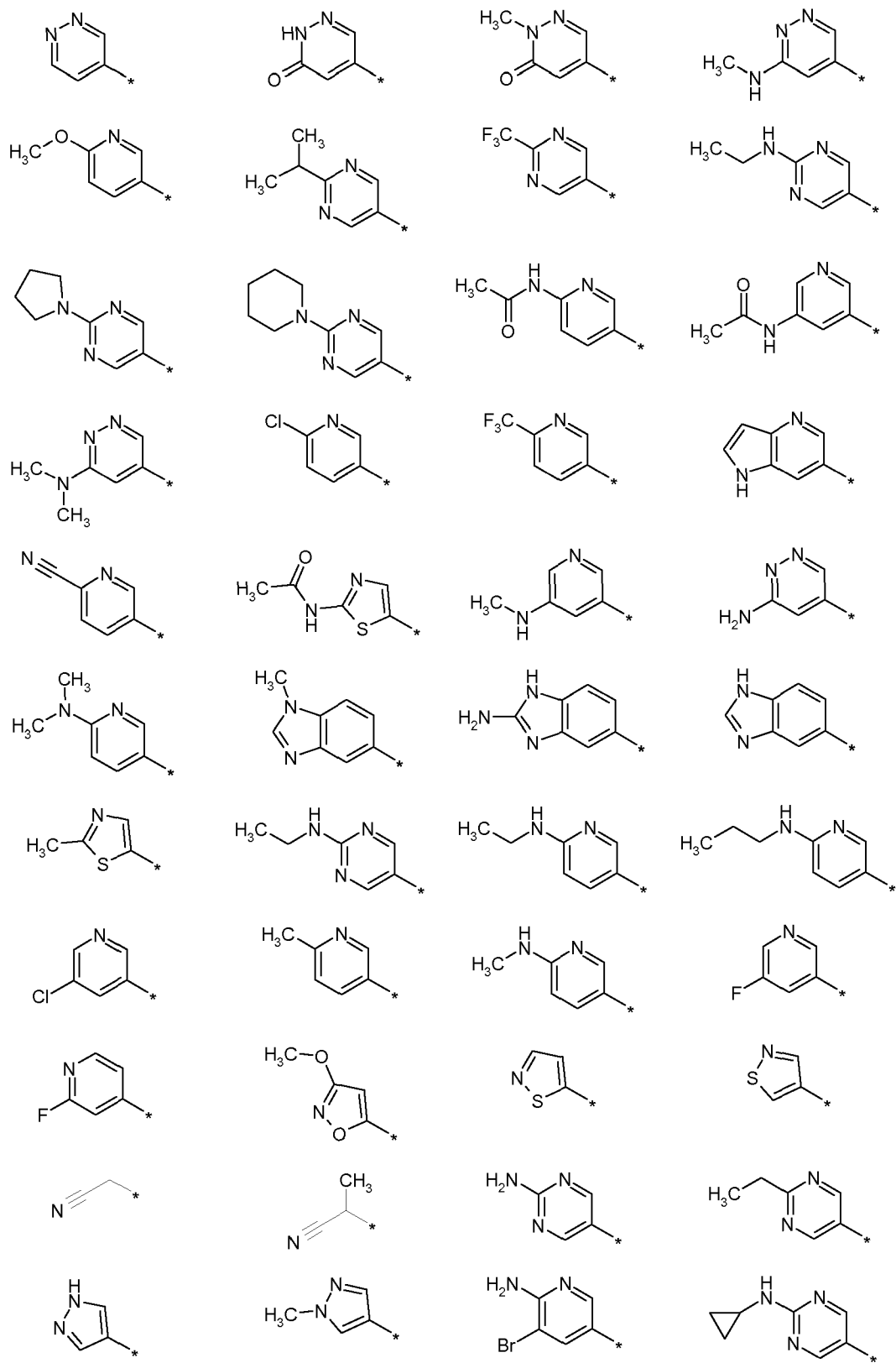
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

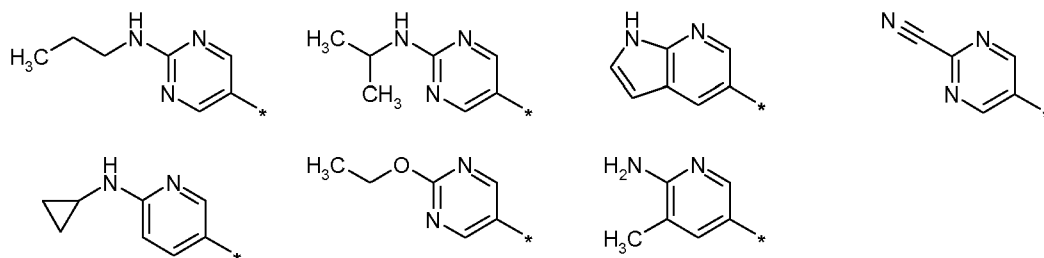
X CH oder N bedeuten,

20 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **18** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
 25 allgemeinen Formel **1a**, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus





R² H oder CH₃,

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
 5 C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet,

R⁵ H oder CH₃,

10 **R⁶** H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

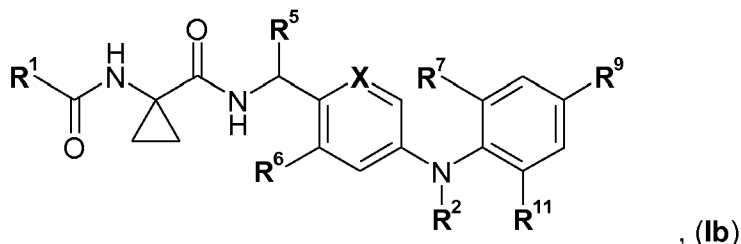
15

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

X CH oder N bedeuten,

20 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **19** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
 25 allgemeinen Formel **Ib**



in der

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 - (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
 - (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
- R^{1.1}** -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
- R^{1.3}** unabhängig voneinander
- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, C₁₋₆-Alkyl oder
 - (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und
- R^{1.4}** unabhängig voneinander
- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder
 - (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- R²** H oder CH₃,

R⁵ H oder C₁₋₄-Alkyl,

R⁶ H, F, Cl, Br oder C₁₋₄-Alkyl,

5

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

10 **R¹¹** F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

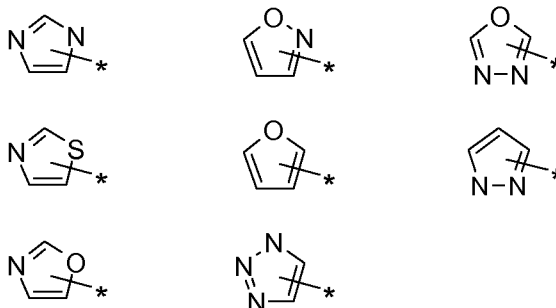
X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **20** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib**, in denen

20

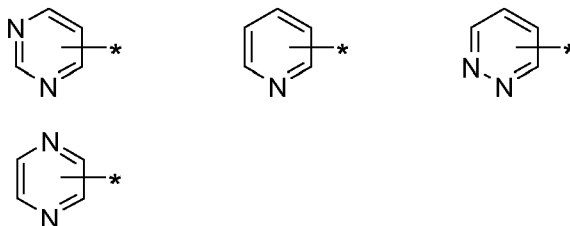
- R¹** (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



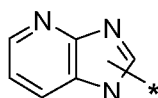
25

- (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

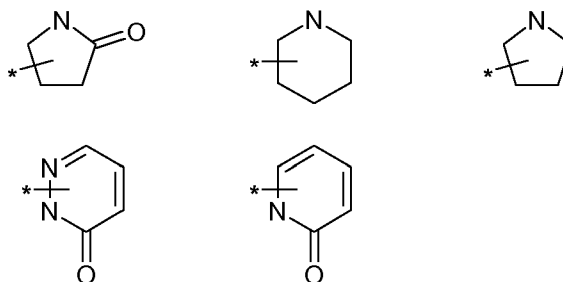
- 31 -



- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neungliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- 5 (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



$R^{1.1}$ -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

10 $R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

15 $R^{1.4}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

5 **R⁶** H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

10

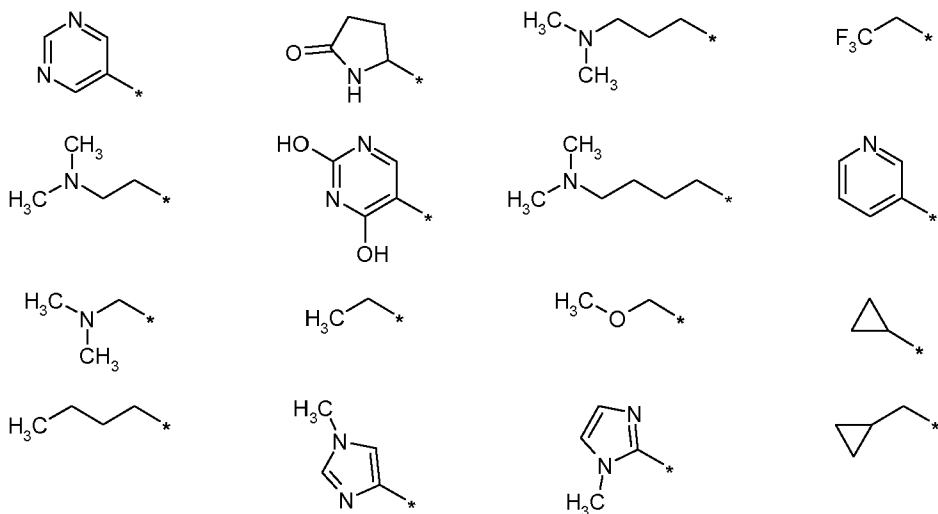
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

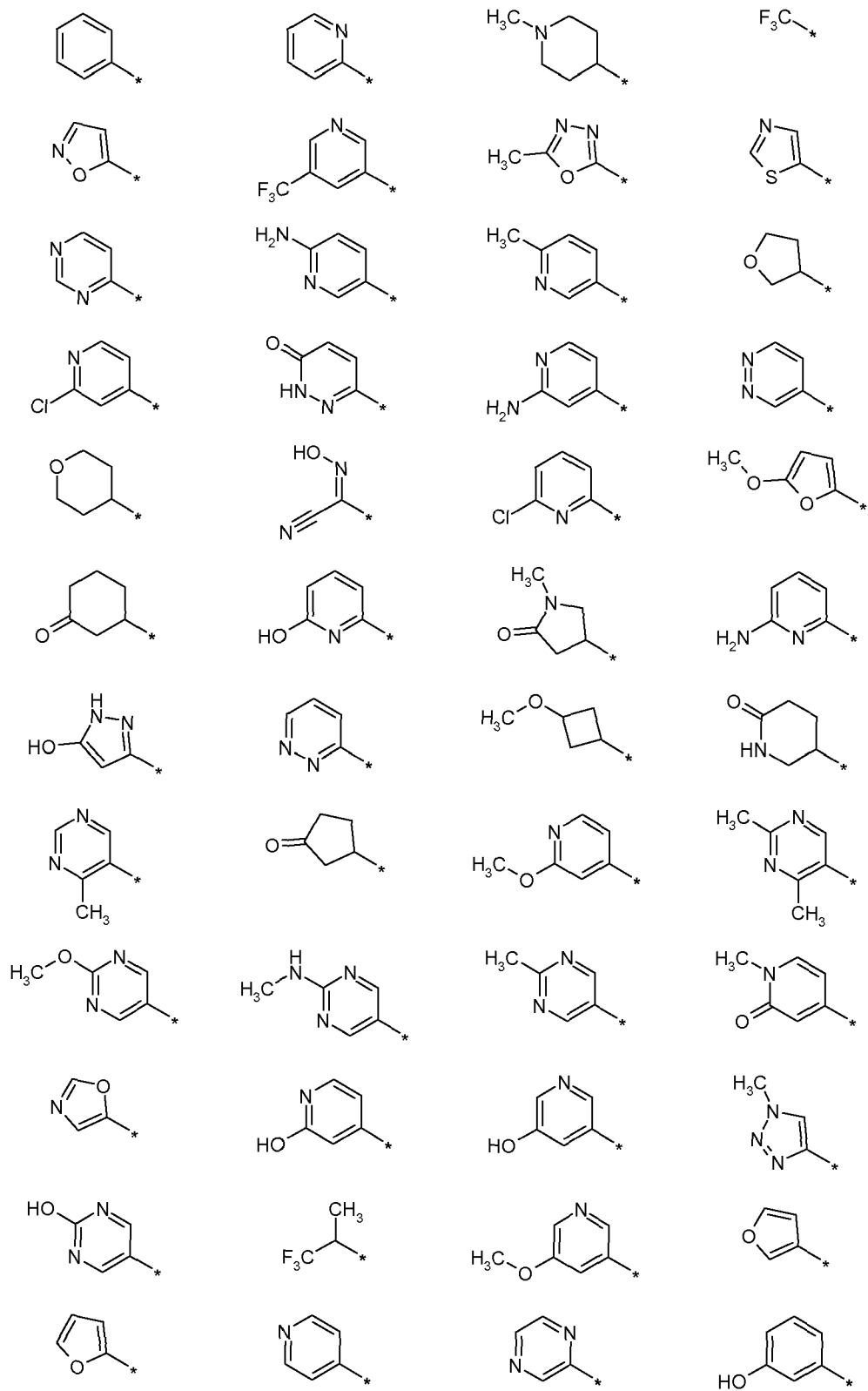
X CH oder N bedeuten,

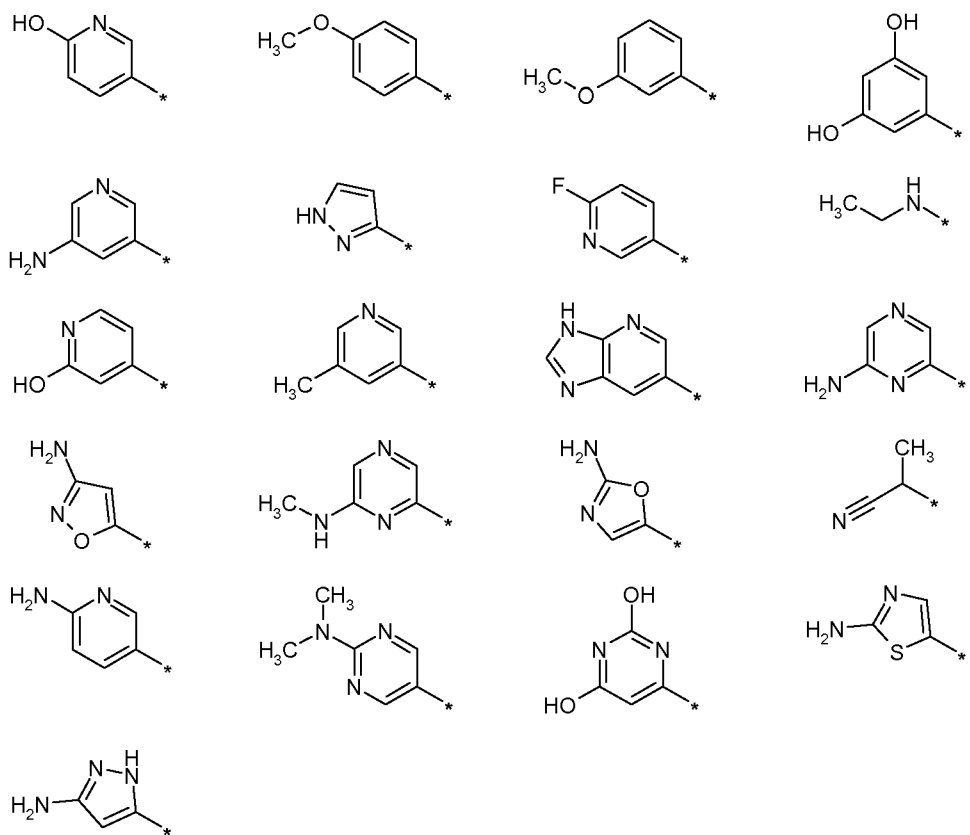
15 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **21** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der
20 allgemeinen Formel **Ib**, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus







R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

5

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

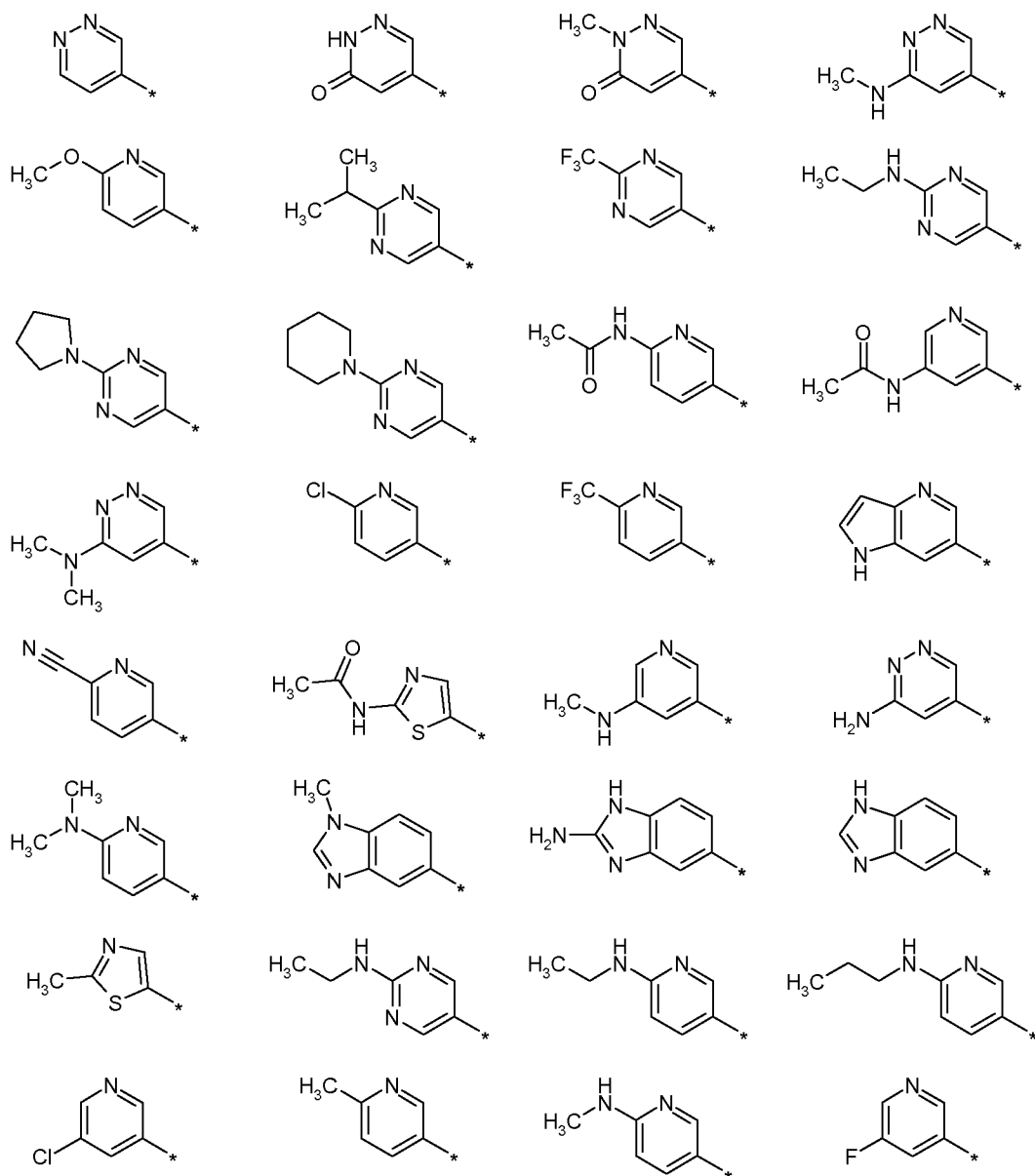
X CH oder N bedeuten,

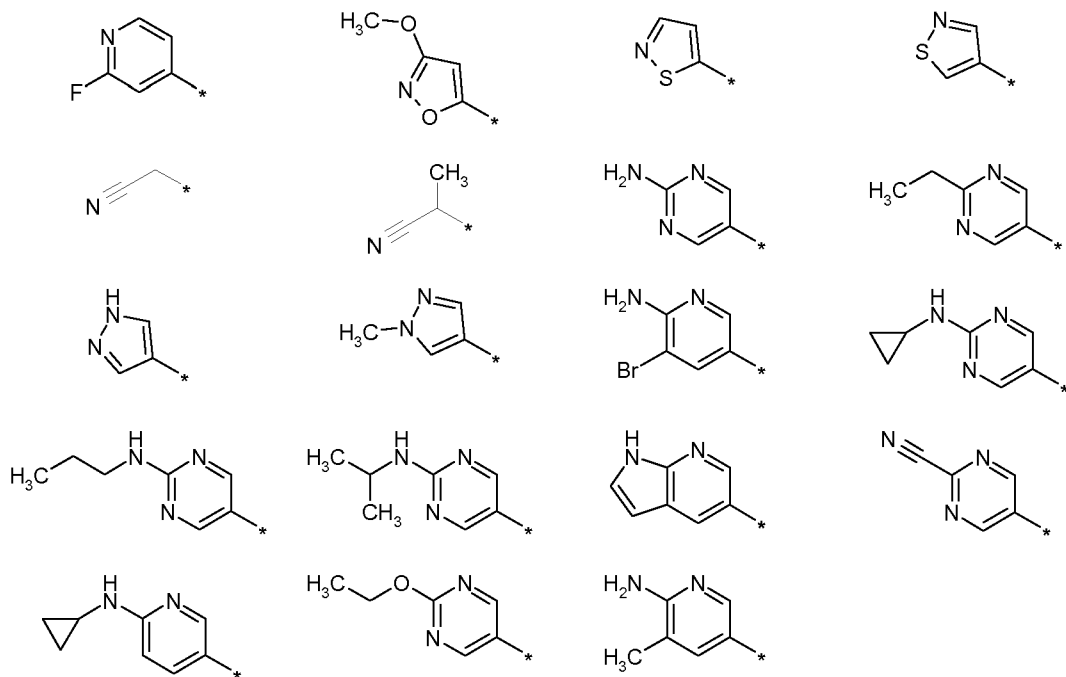
15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 5 Eine Ausführungsform **22** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib**, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus





R² H,

R⁵ H oder CH₃,

5

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

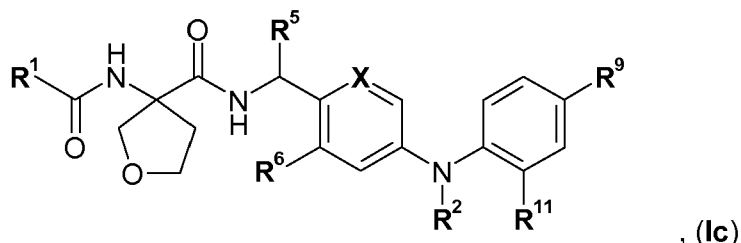
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

X CH oder N bedeuten,

15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **23** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1c**



in der

5

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 - (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der
 - 10 (d) gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
 - (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - 15 (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,

20

R^{1.1} -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

R^{1.3} unabhängig voneinander

- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, C₁₋₆-Alkyl oder
- (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

25

R^{1.4} unabhängig voneinander

- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder
- (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

30

R² H oder CH₃,

R⁵ H oder C₁₋₄-Alkyl,

5

R⁶ H, F, Cl, Br oder C₁₋₄-Alkyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

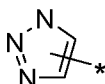
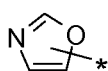
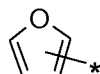
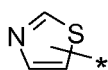
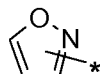
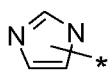
X CH oder N bedeuten,

15

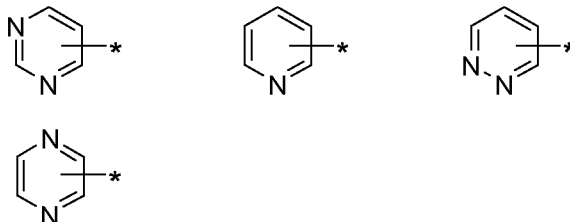
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

20 Eine Ausführungsform **24** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **1c**, in denen

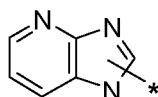
R¹ (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 25 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



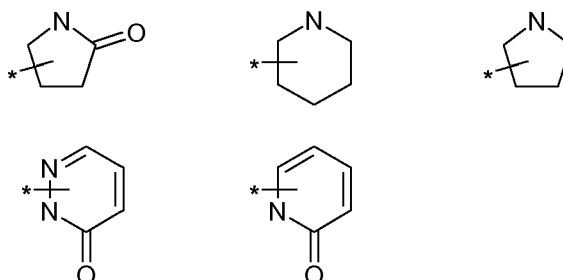
- (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neungliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



10 $R^{1.1}$ -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

$R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen

15 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

$R^{1.4}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂,

-NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R² H oder CH₃,

5

R⁵ H oder CH₃,

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

10 **R⁷** H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

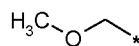
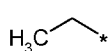
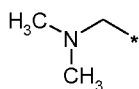
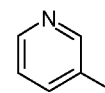
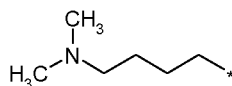
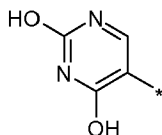
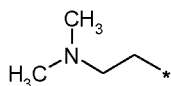
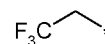
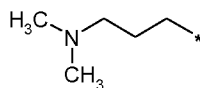
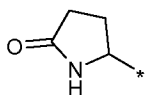
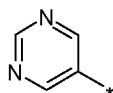
15

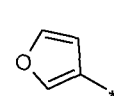
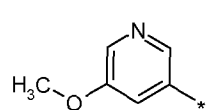
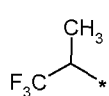
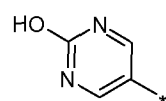
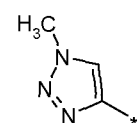
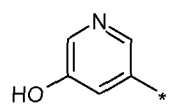
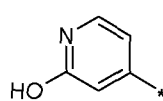
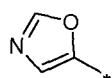
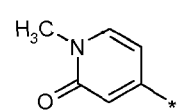
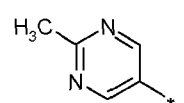
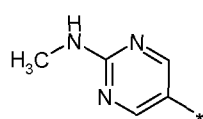
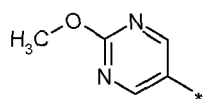
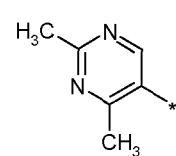
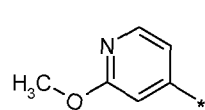
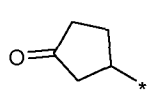
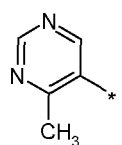
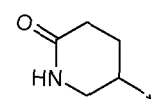
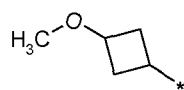
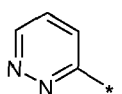
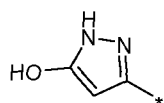
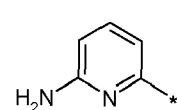
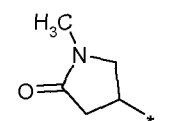
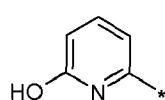
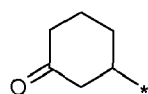
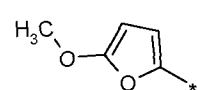
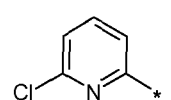
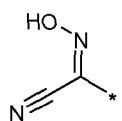
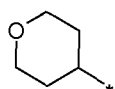
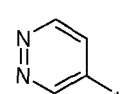
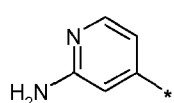
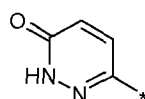
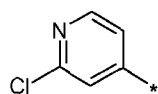
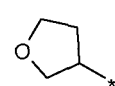
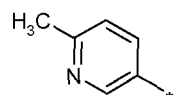
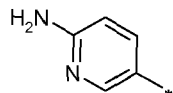
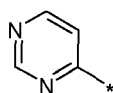
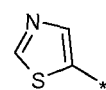
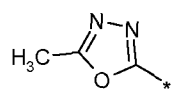
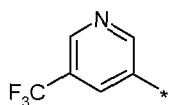
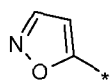
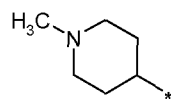
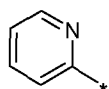
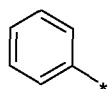
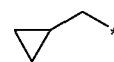
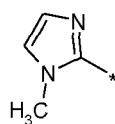
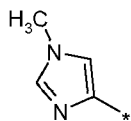
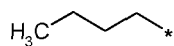
X CH oder N bedeuten,

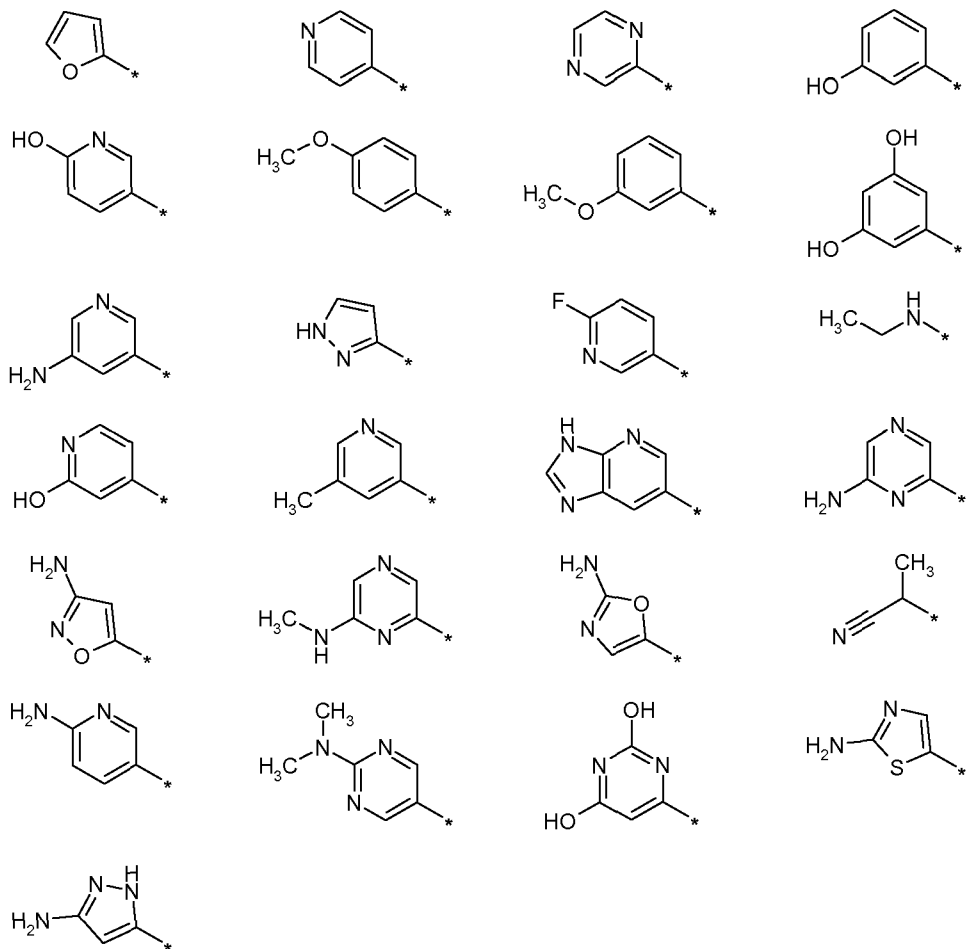
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
20 oder Basen.

Eine Ausführungsform **25** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ic**, in denen

25 **R¹** eine Gruppe ausgewählt aus







R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

5

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

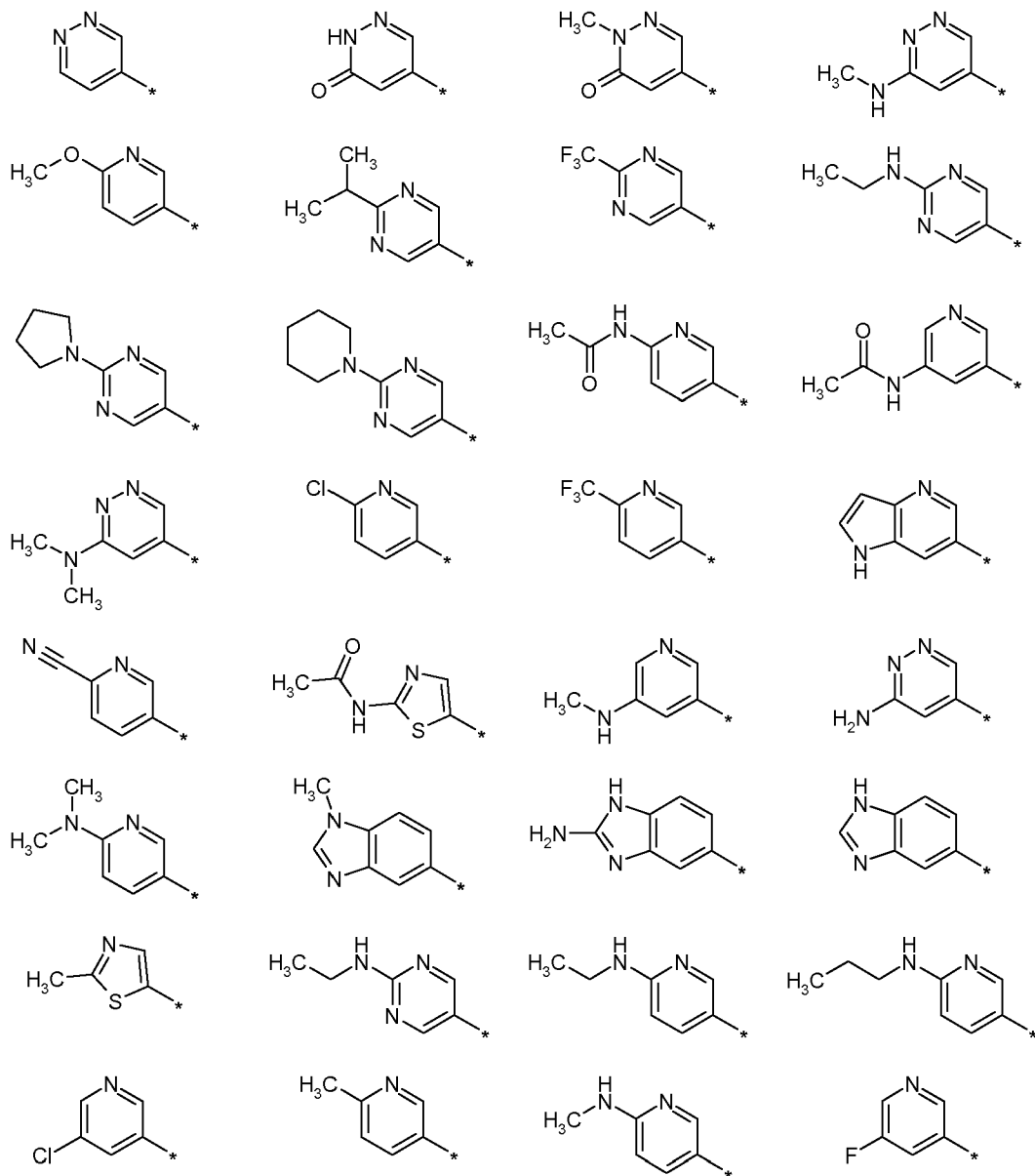
X CH oder N bedeuten,

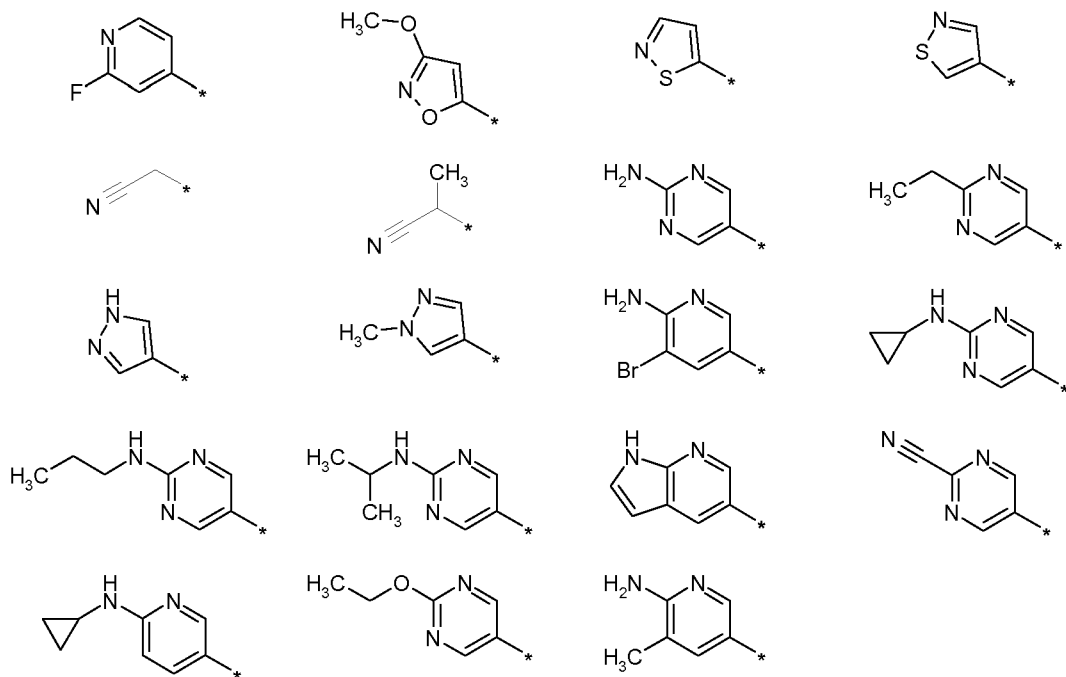
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

Eine Ausführungsform **26** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Ic**, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus





R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

5

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

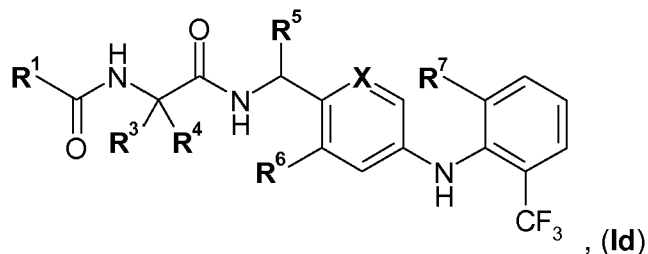
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

X CH oder N bedeuten,

15

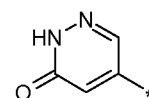
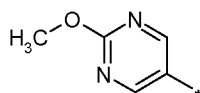
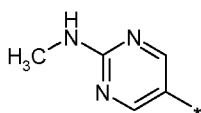
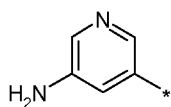
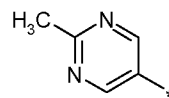
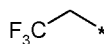
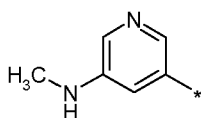
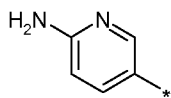
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **27** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **Id**



5 in der

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus



10 **R³** und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R⁵ H oder CH₃,

15 **R⁶** Cl oder CH₃,

R⁷ H oder F,

X CH oder N bedeuten,

20

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine Ausführungsform **28** der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic** oder **Id**, in denen **n**, **R¹**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹** und **X** wie voranstehend in Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 oder 27 beschrieben definiert sind und

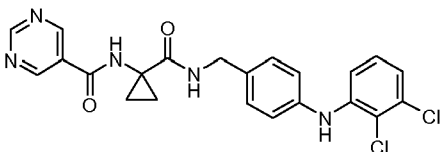
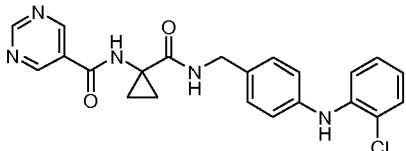
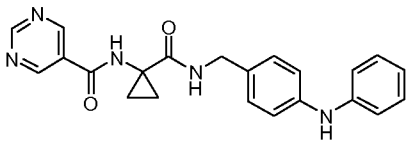
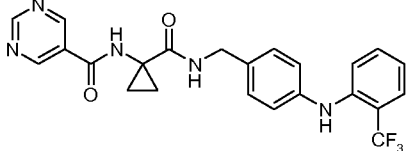
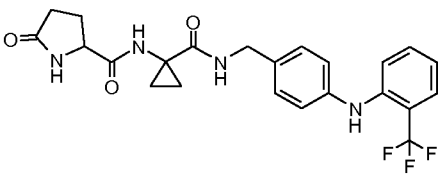
5

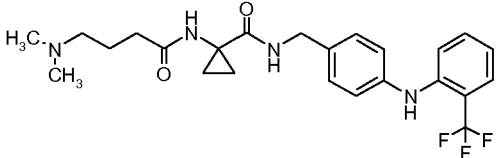
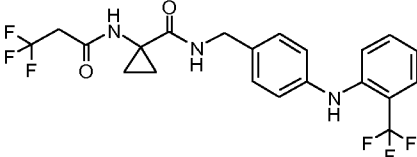
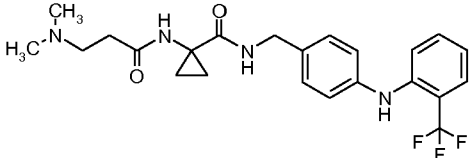
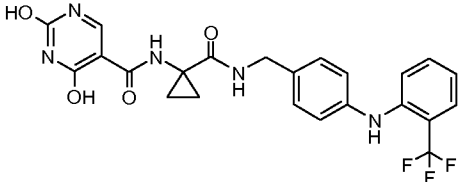
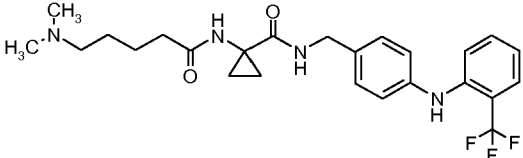
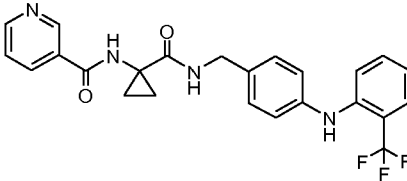
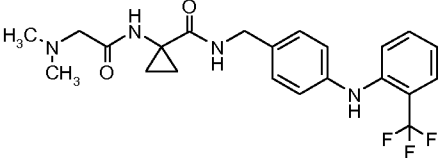
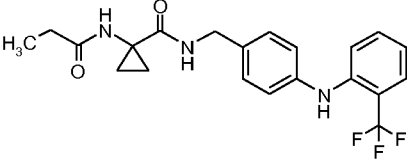
R² H bedeutet,

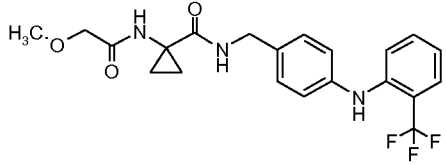
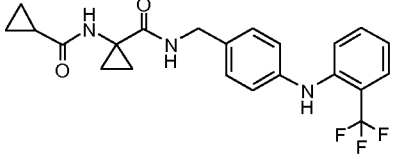
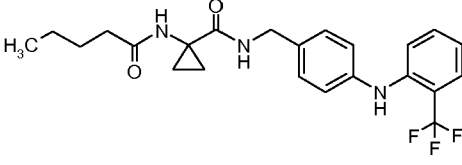
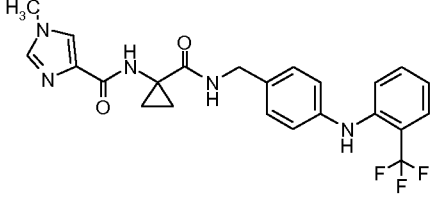
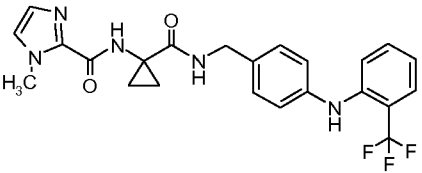
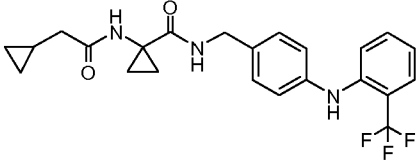
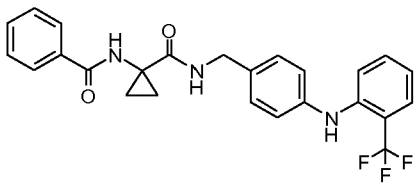
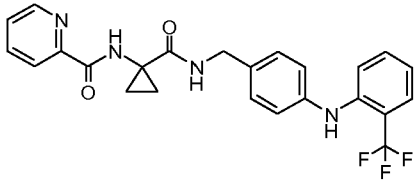
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
oder Basen.

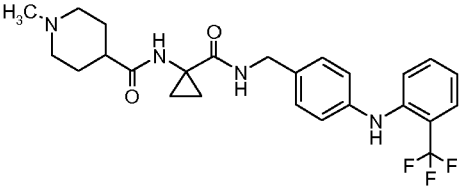
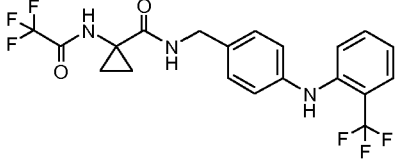
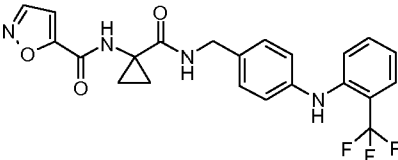
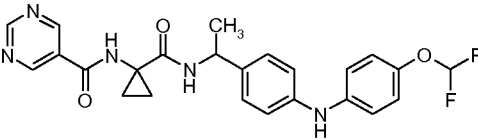
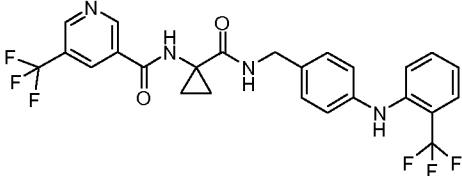
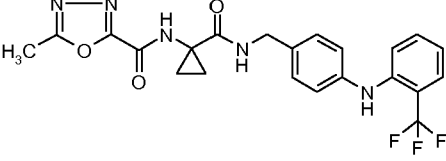
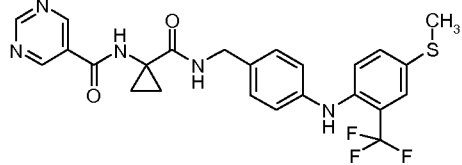
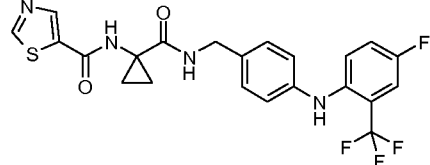
10

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

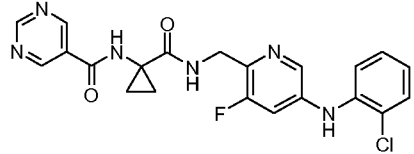
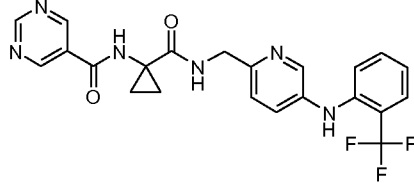
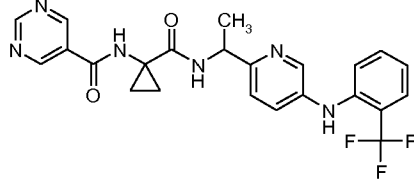
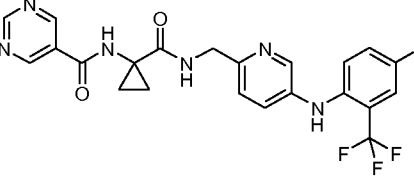
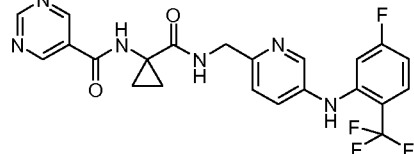
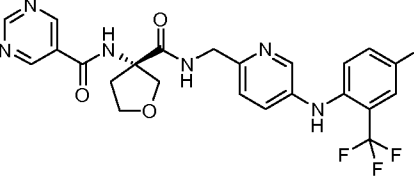
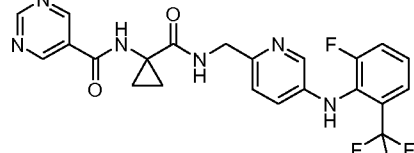
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

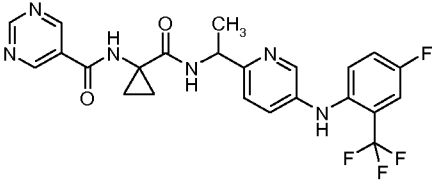
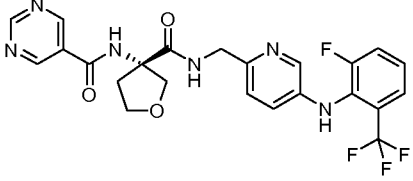
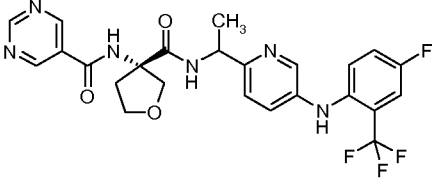
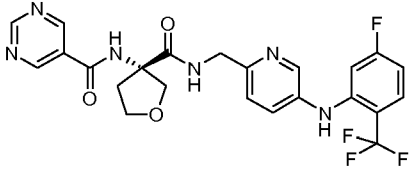
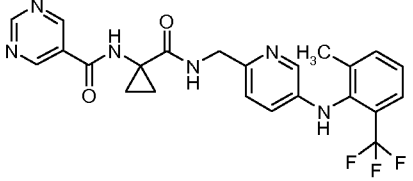
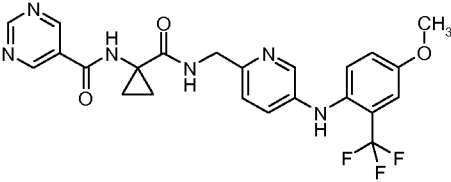
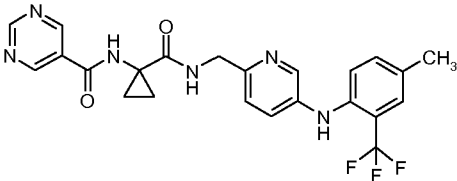
Nr.	Struktur
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	

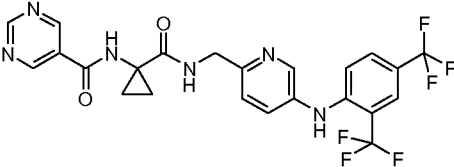
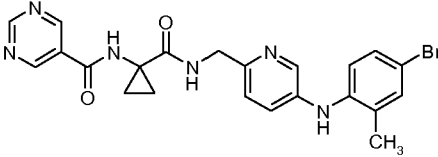
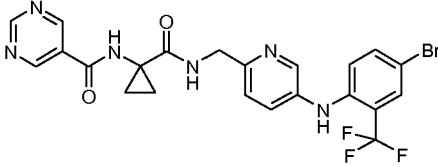
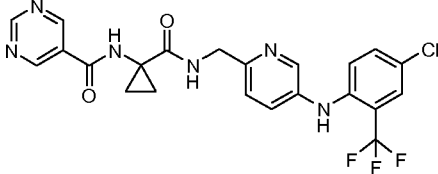
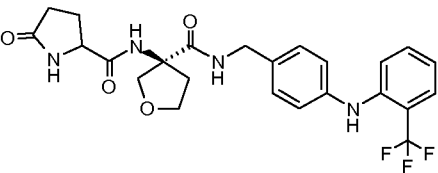
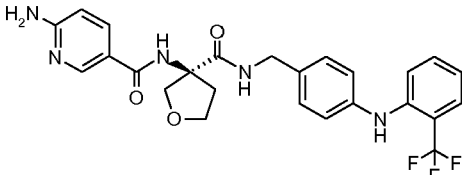
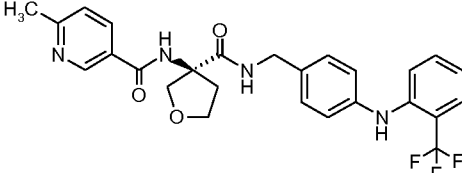
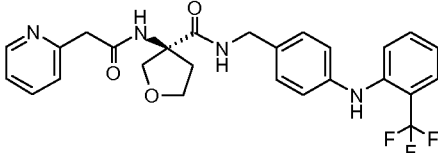
Nr.	Struktur
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

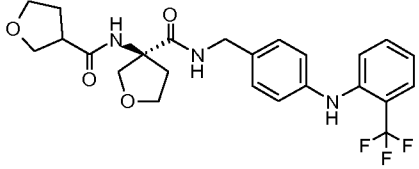
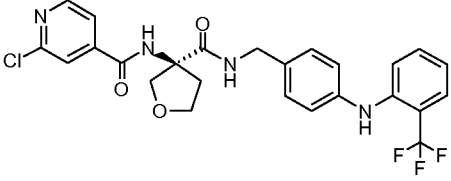
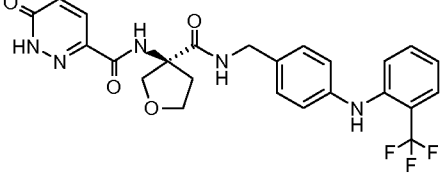
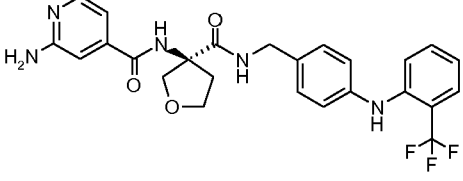
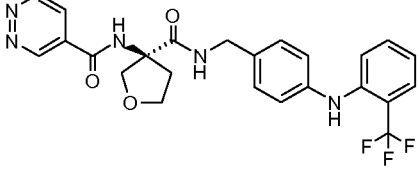
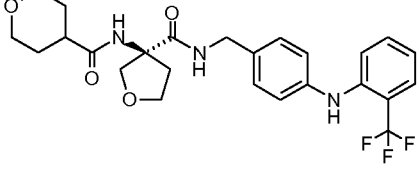
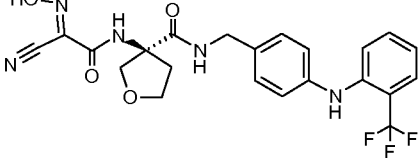
Nr.	Struktur
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

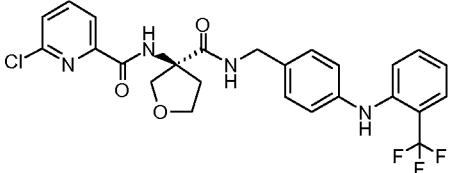
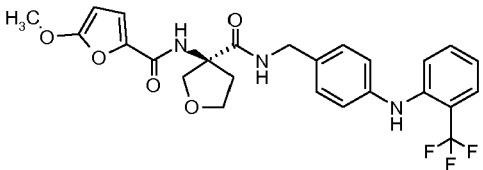
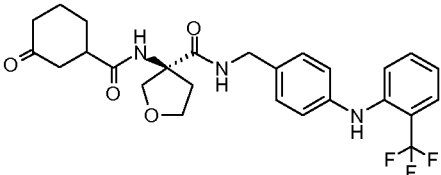
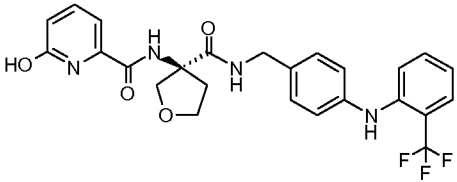
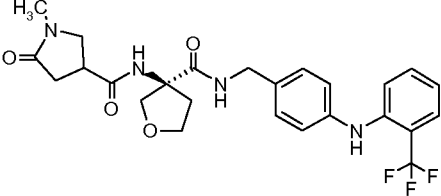
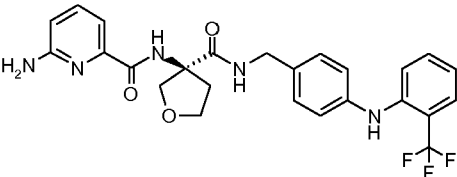
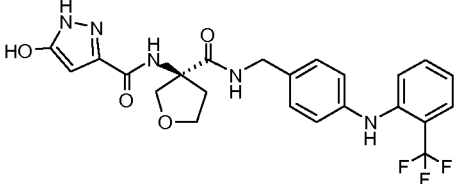
Nr.	Struktur
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	

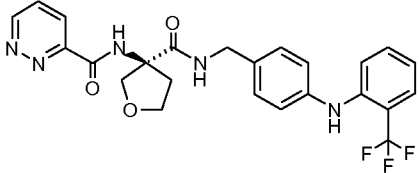
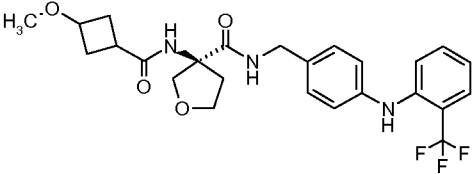
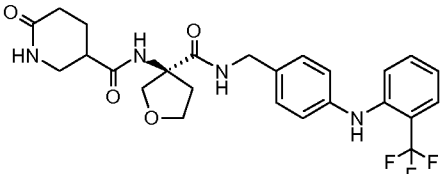
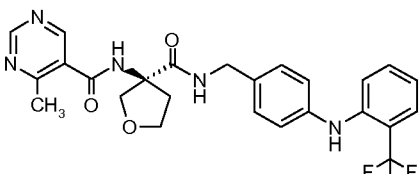
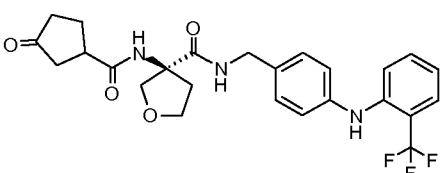
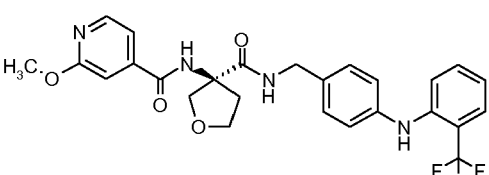
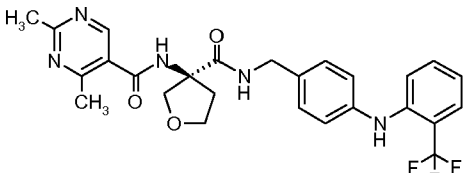
Nr.	Struktur
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	

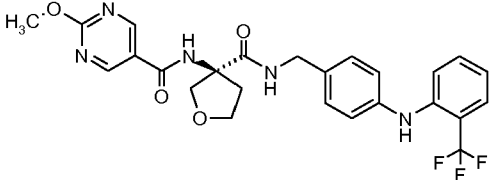
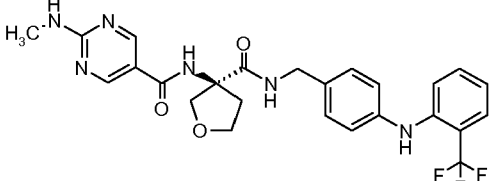
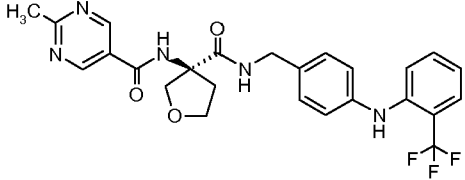
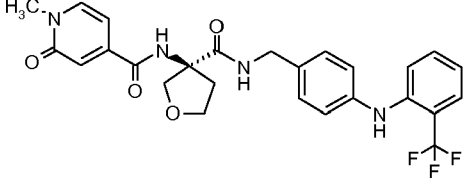
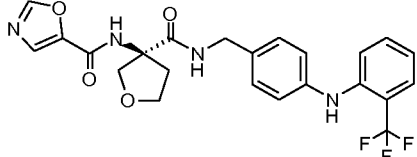
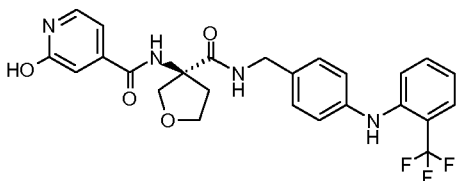
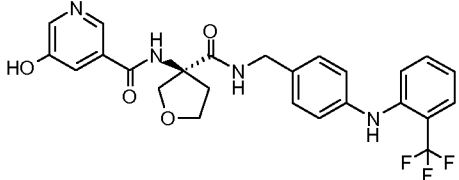
Nr.	Struktur
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	

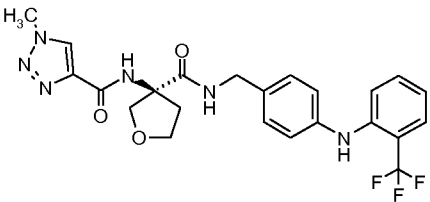
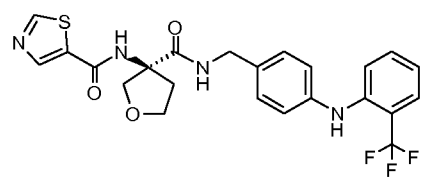
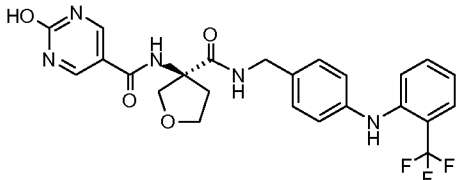
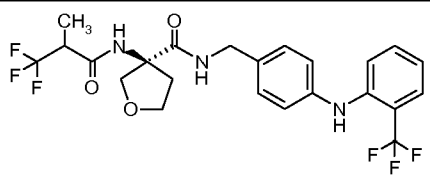
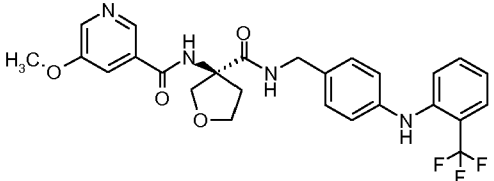
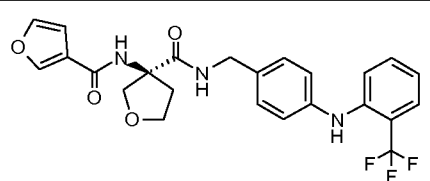
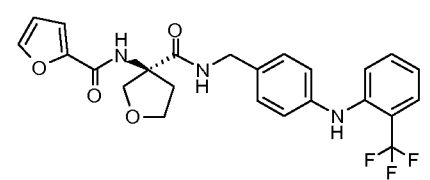
Nr.	Struktur
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	

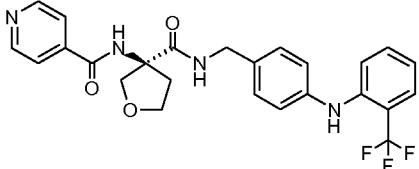
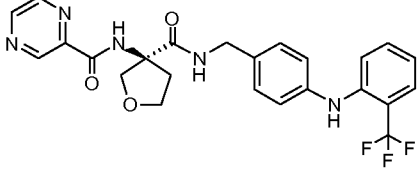
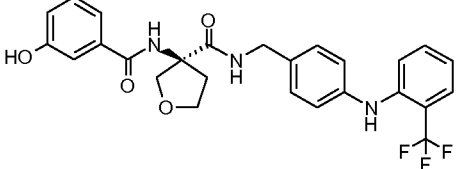
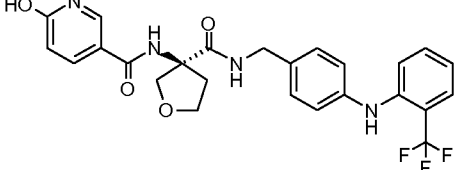
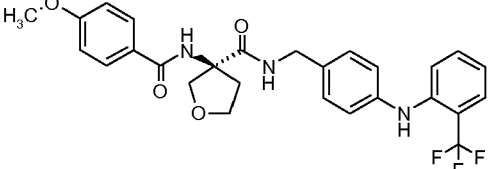
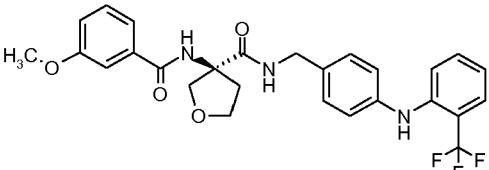
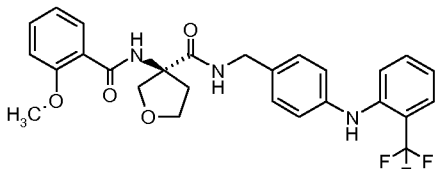
Nr.	Struktur
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	

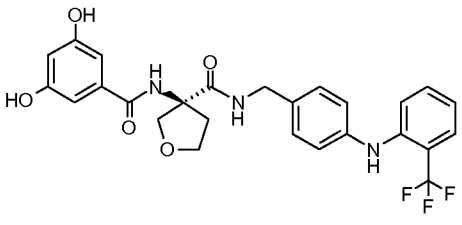
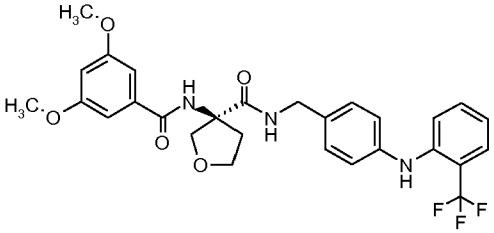
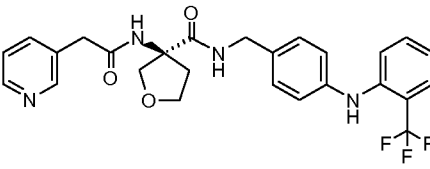
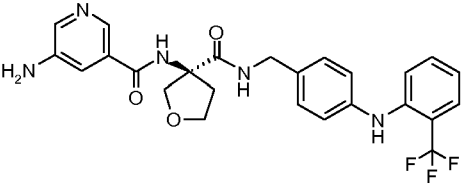
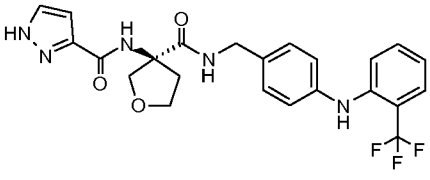
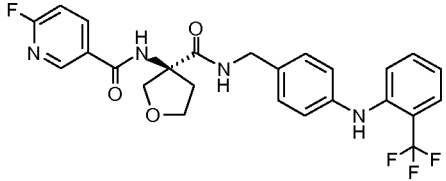
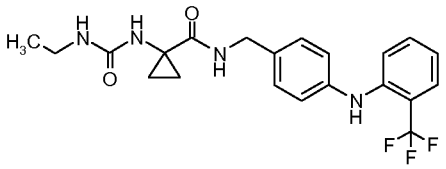
Nr.	Struktur
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	

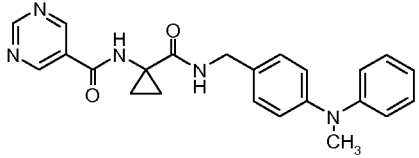
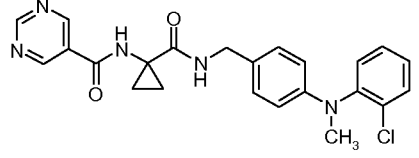
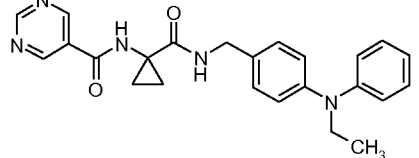
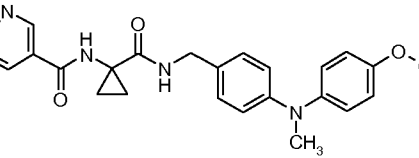
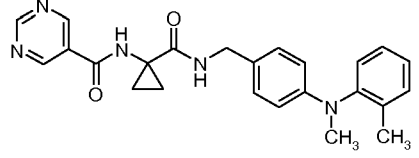
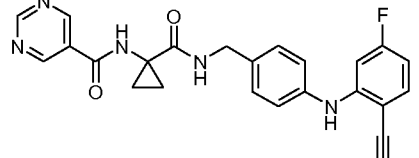
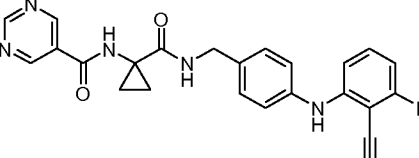
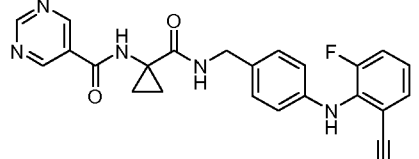
Nr.	Struktur
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	

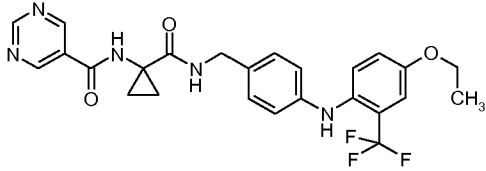
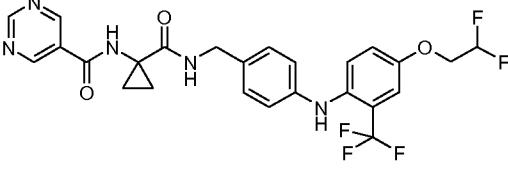
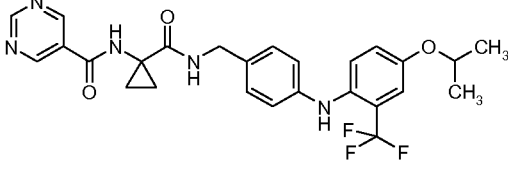
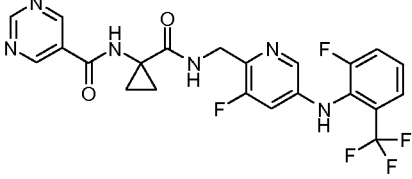
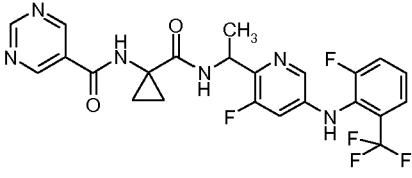
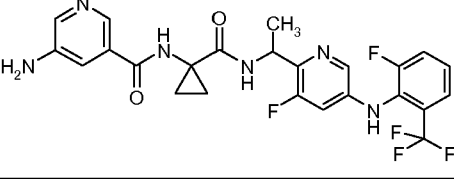
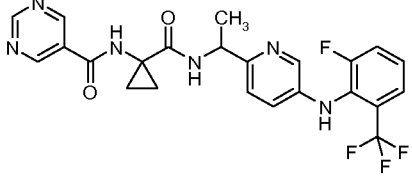
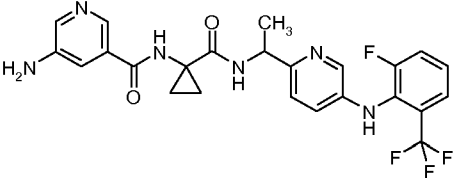
Nr.	Struktur
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

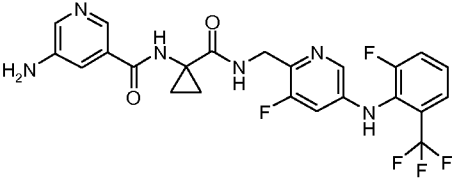
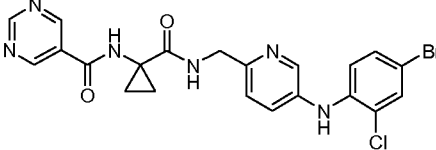
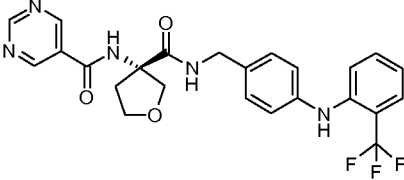
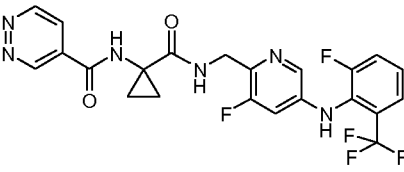
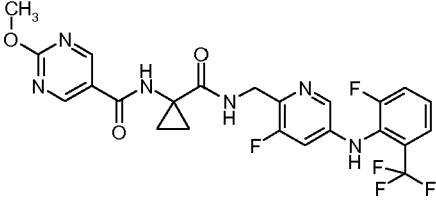
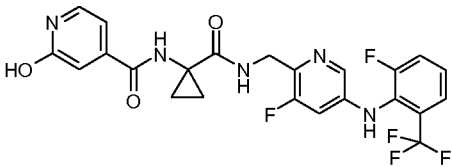
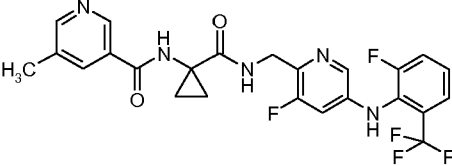
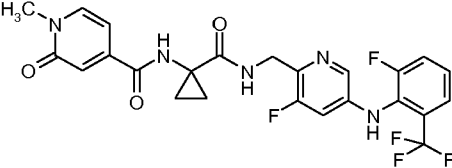
Nr.	Struktur
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	

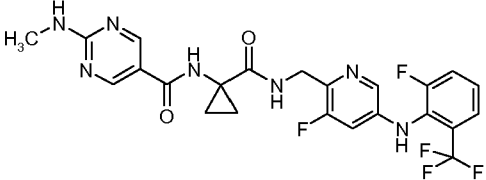
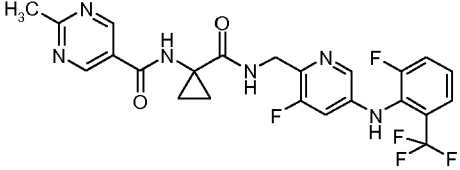
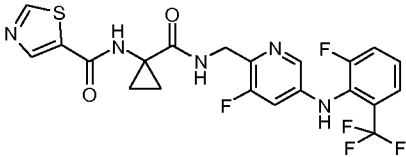
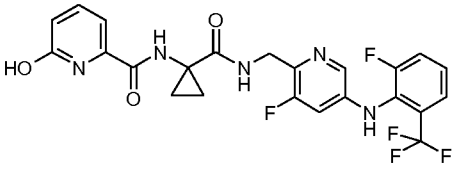
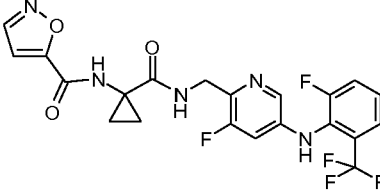
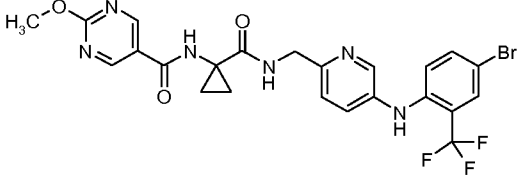
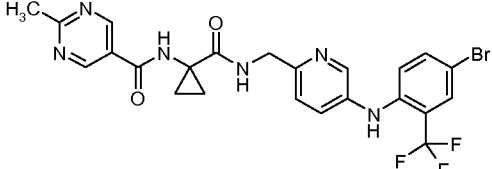
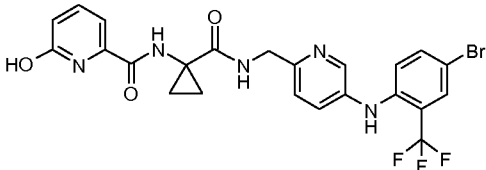
Nr.	Struktur
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	

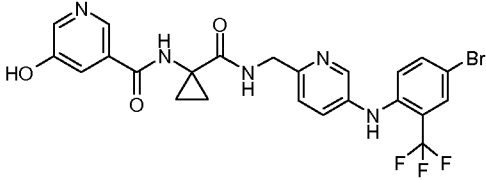
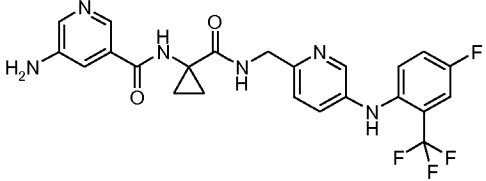
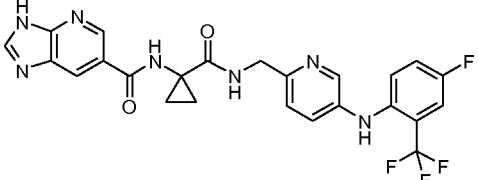
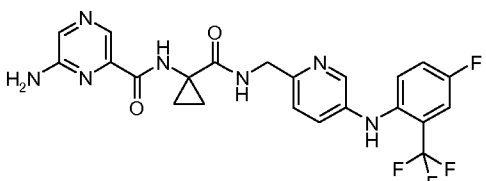
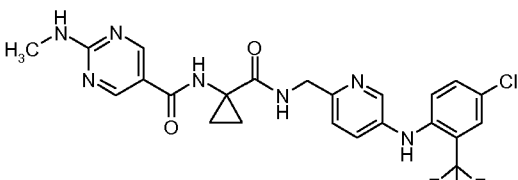
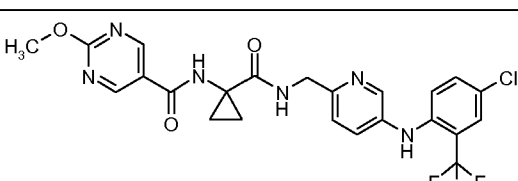
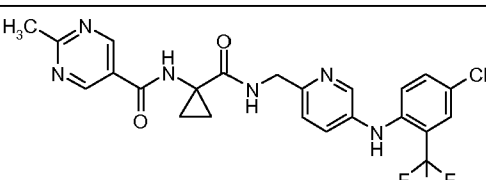
Nr.	Struktur
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	

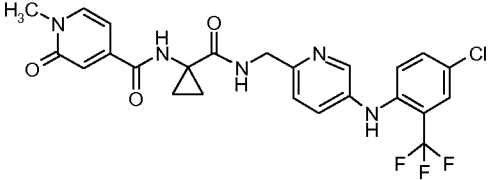
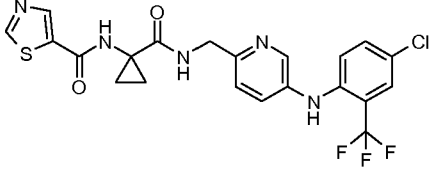
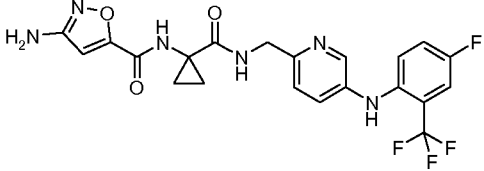
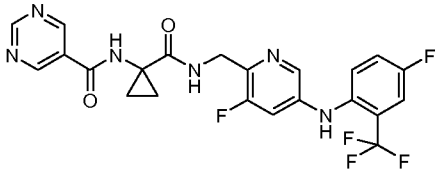
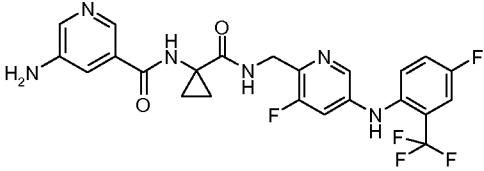
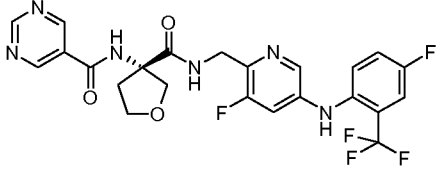
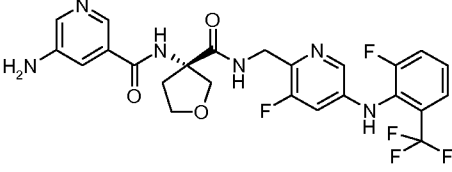
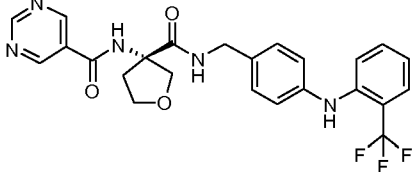
Nr.	Struktur
(109)	 <chem>CN(C1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>
(110)	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>
(111)	 <chem>CCN(C1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>
(112)	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>
(113)	 <chem>CN(C1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>
(114)	 <chem>N#CC1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>
(115)	 <chem>N#CC1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>
(116)	 <chem>N#CC1=CC=C(C=C1)N(C)C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C3CC3C(=O)N2C(=O)c4ccncc4</chem>

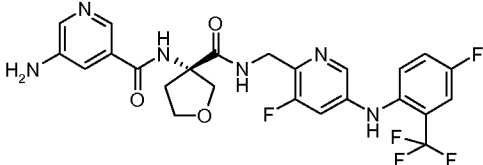
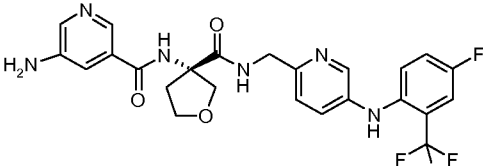
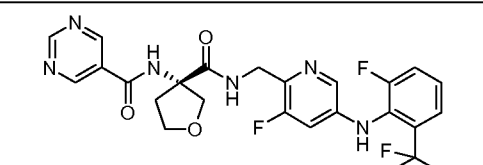
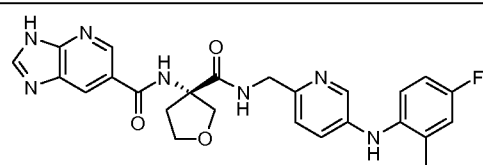
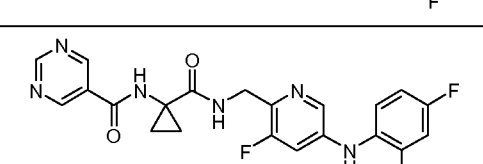
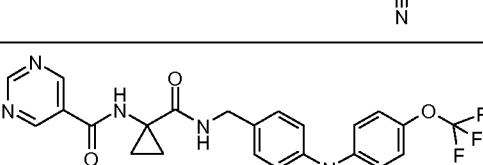
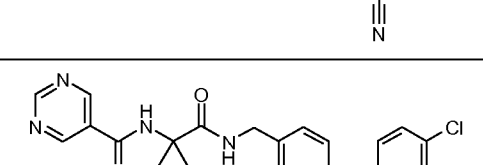
Nr.	Struktur
(117)	 <chem>CCOC1=CC=C(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CN=CN=C3)C(C(F)(F)F)=C1</chem>
(118)	 <chem>FC(F)OC1=CC=C(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CN=CN=C3)C(C(F)(F)F)=C1</chem>
(119)	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CN=CN=C3)C(C(F)(F)F)=C1</chem>
(120)	 <chem>FC1=CC=C(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CC=C(F)N=C3F)C(C(F)(F)F)=C1F</chem>
(121)	 <chem>CC(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CC=C(F)N=C3F)C1=CC=C(NC(=O)N4CC4C(=O)NC5=CN=CN=C5)C(C(F)(F)F)=C1F</chem>
(122)	 <chem>CC(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CC=C(F)N=C3F)C1=CC=C(NC(=O)N4CC4C(=O)NC5=CC=C(N)N=C5)C(C(F)(F)F)=C1F</chem>
(123)	 <chem>CC(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CC=C(F)N=C3F)C1=CC=C(NC(=O)N4CC4C(=O)NC5=CC=NC=C5)C(C(F)(F)F)=C1F</chem>
(124)	 <chem>CC(NC(=O)N2CC2C(=O)NC3=CC=C(F)N=C3F)C1=CC=C(NC(=O)N4CC4C(=O)NC5=CC=C(N)N=C5)C(C(F)(F)F)=C1F</chem>

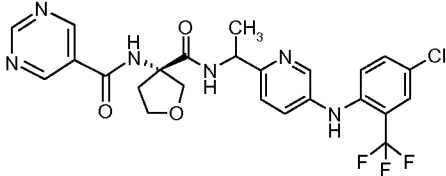
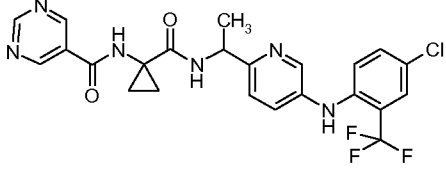
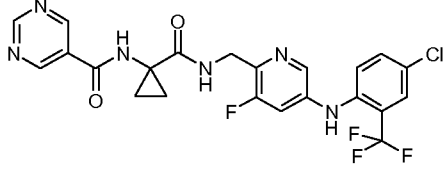
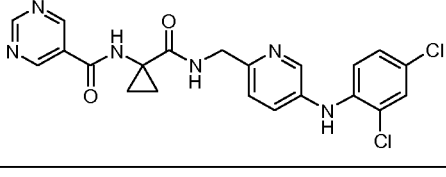
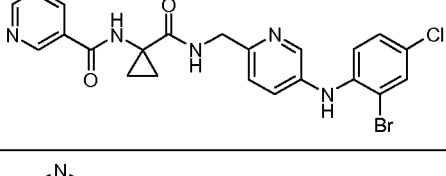
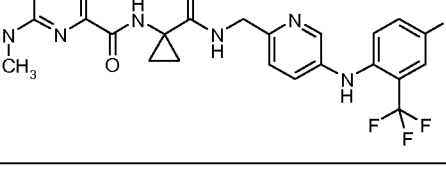
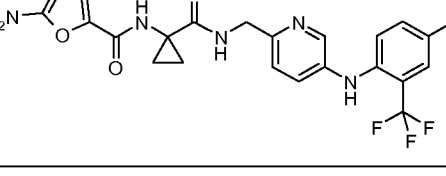
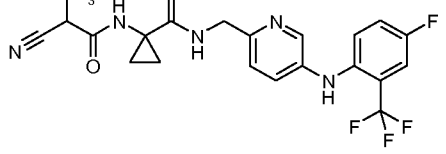
Nr.	Struktur
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	

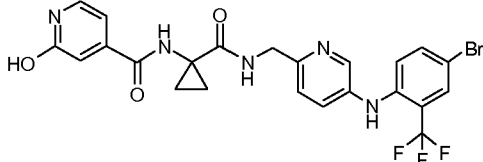
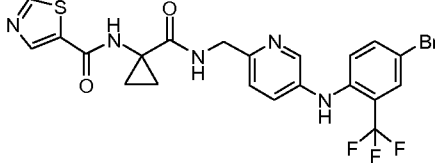
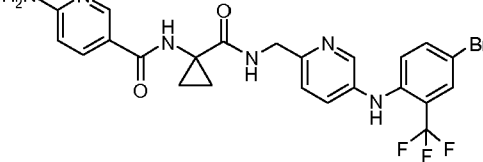
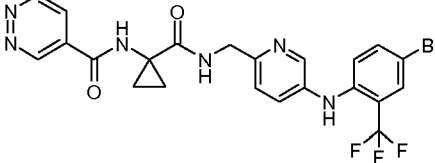
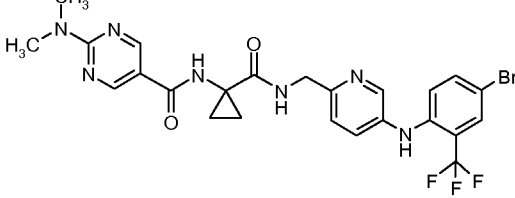
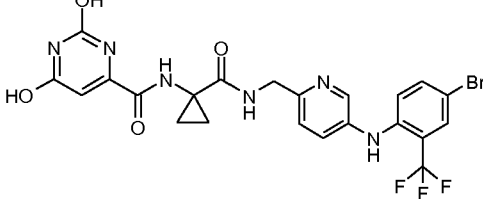
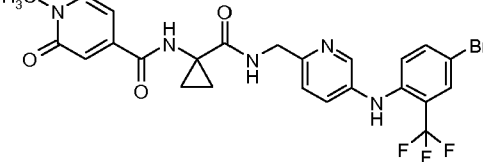
Nr.	Struktur
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	

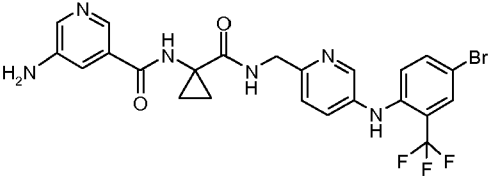
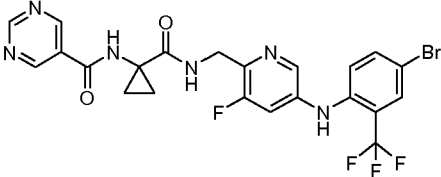
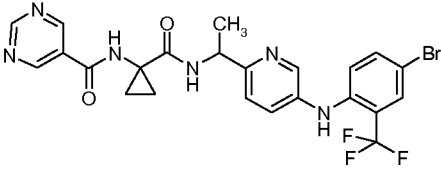
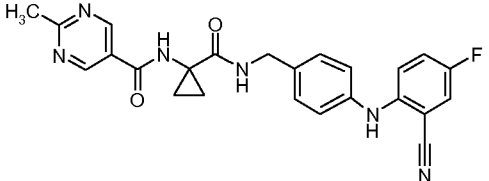
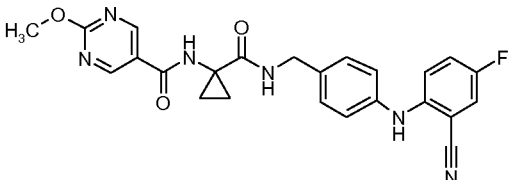
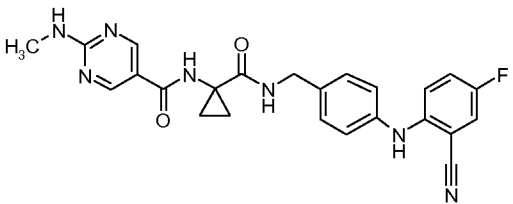
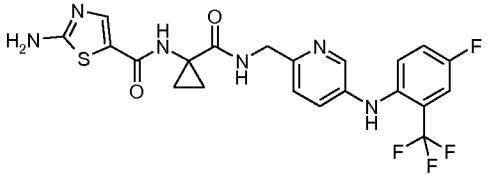
Nr.	Struktur
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	

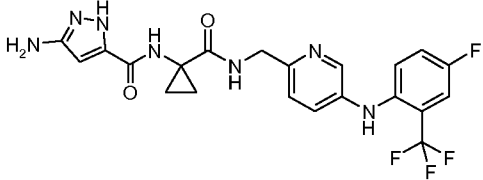
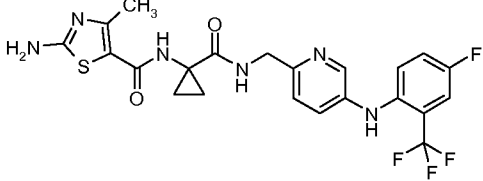
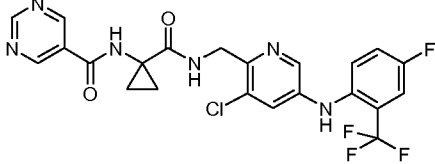
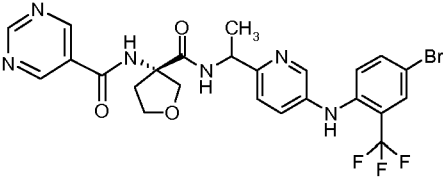
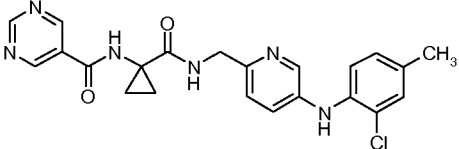
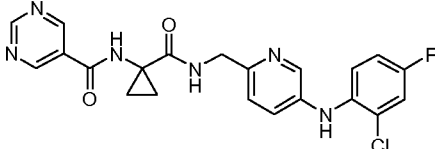
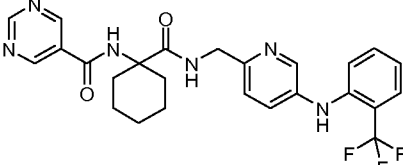
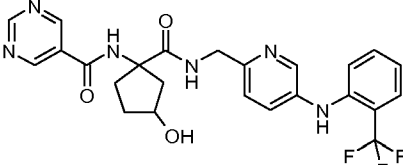
Nr.	Struktur
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	

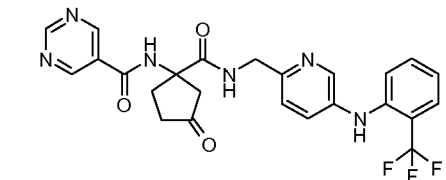
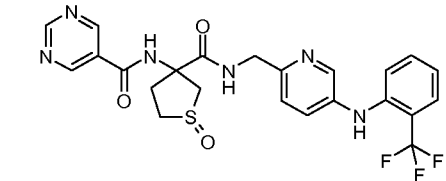
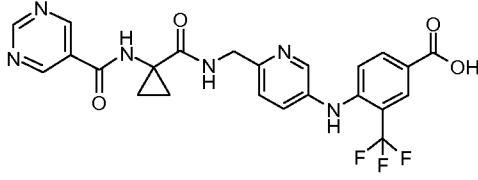
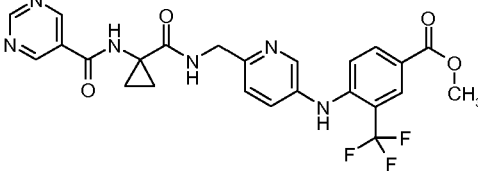
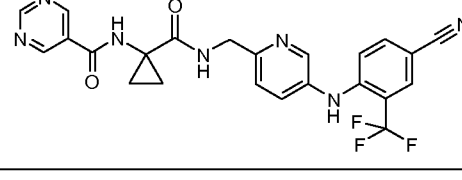
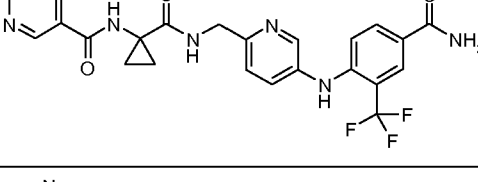
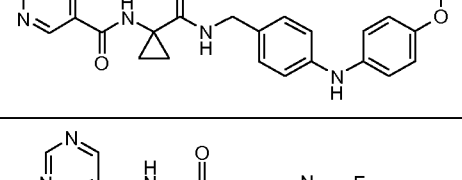
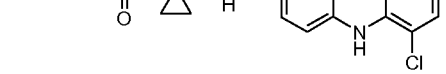
Nr.	Struktur
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	

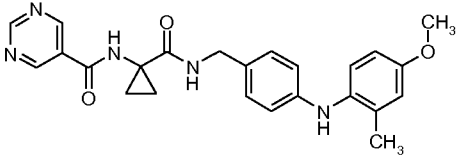
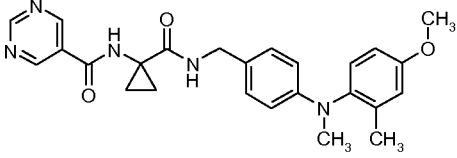
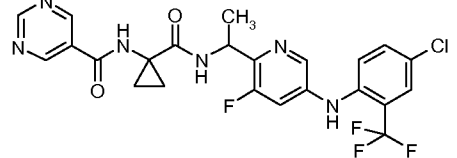
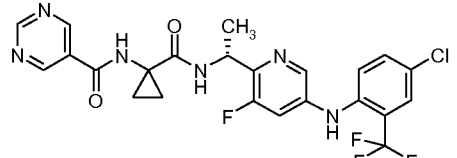
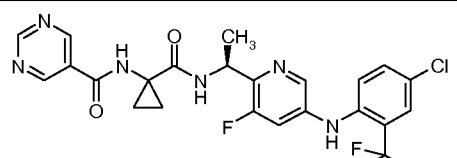
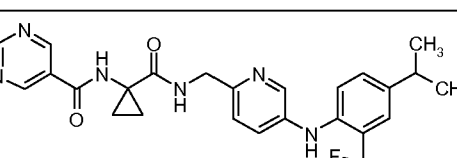
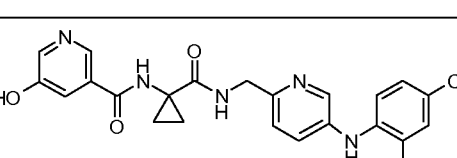
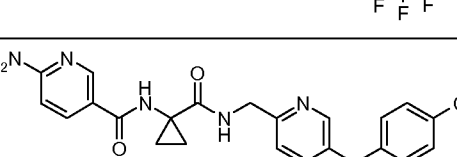
Nr.	Struktur
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	

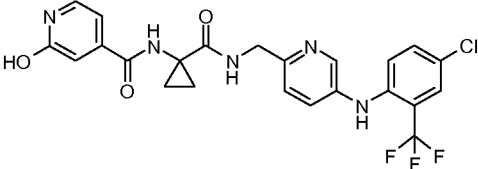
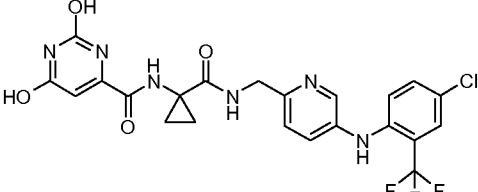
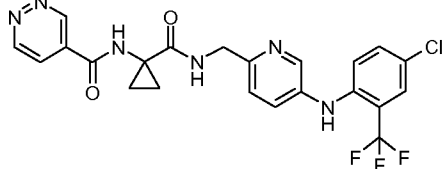
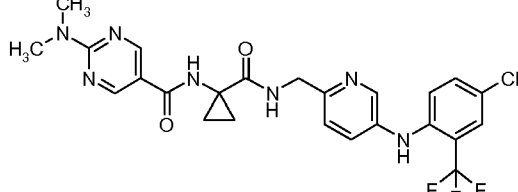
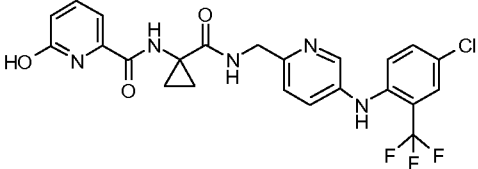
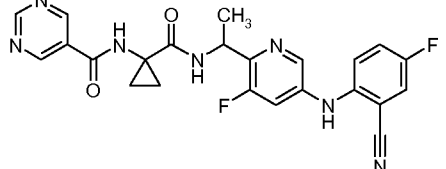
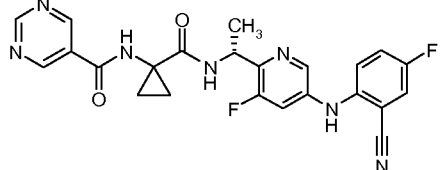
Nr.	Struktur
(171)	 <chem>Oc1ccncc1C(=O)NC2CC2C(=O)NCc3ccncc3Nc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem>
(172)	 <chem>c1cc[nH]s1C(=O)NC2CC2C(=O)NCc3ccncc3Nc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem>
(173)	 <chem>Nc1ccncc1C(=O)NC2CC2C(=O)NCc3ccncc3Nc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem>
(174)	 <chem>c1ccnnc1C(=O)NC2CC2C(=O)NCc3ccncc3Nc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem>
(175)	 <chem>CN(C)c1ccncc1C(=O)NC2CC2C(=O)NCc3ccncc3Nc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem>
(176)	 <chem>Oc1nc(O)cnc1C(=O)NC2CC2C(=O)NCc3ccncc3Nc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem>
(177)	 <chem>CN(C)c1ccncc1C(=O)NC2CC2C(=O)NCc3ccncc3Nc4cc(Br)cc(C(F)(F)F)c4</chem>

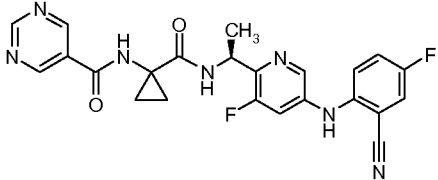
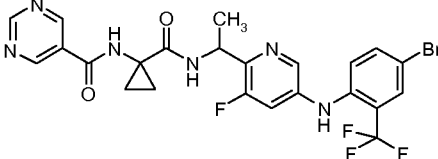
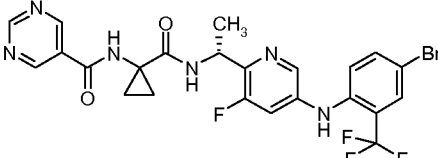
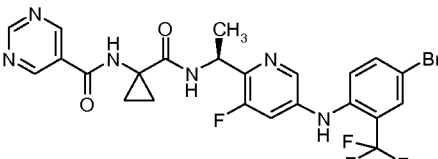
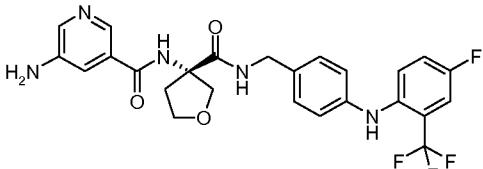
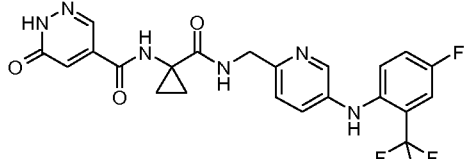
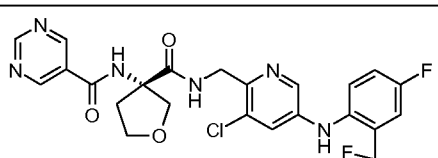
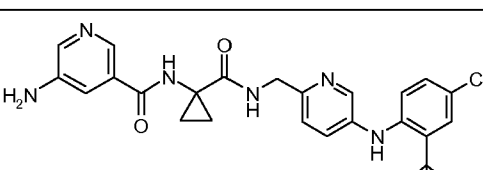
Nr.	Struktur
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	

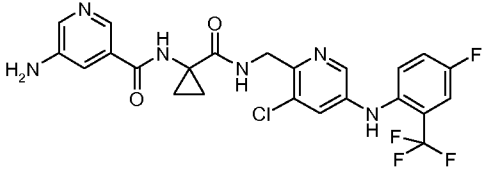
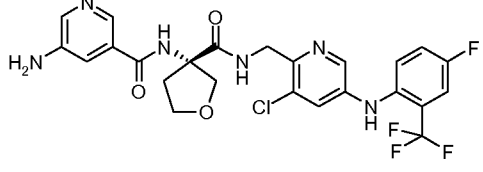
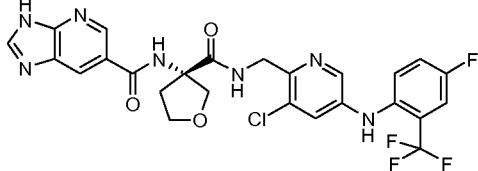
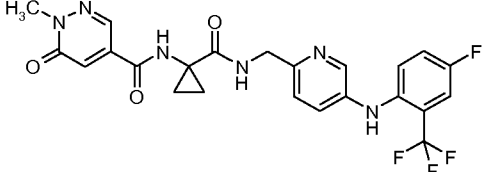
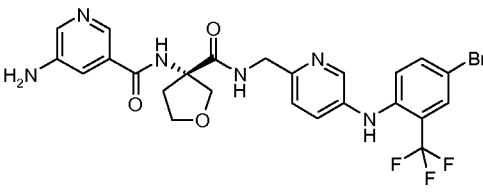
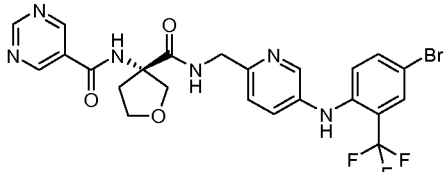
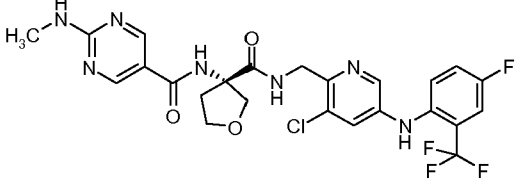
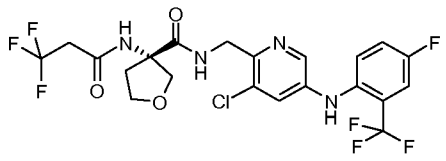
Nr.	Struktur
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	

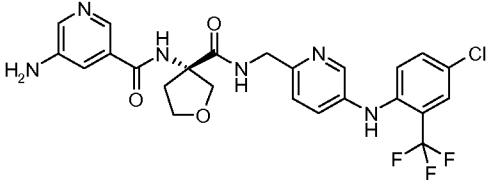
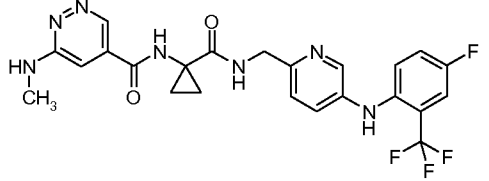
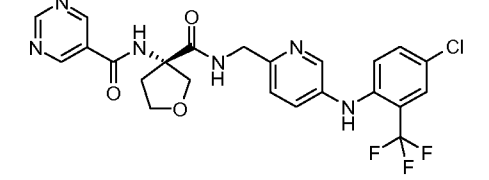
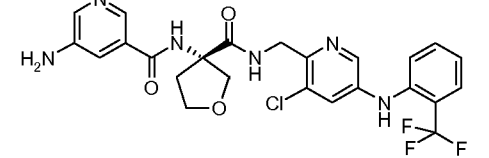
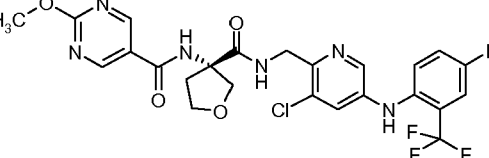
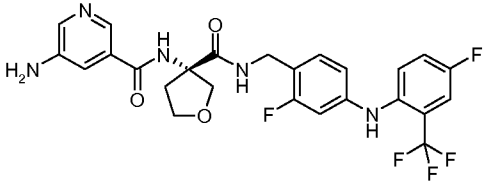
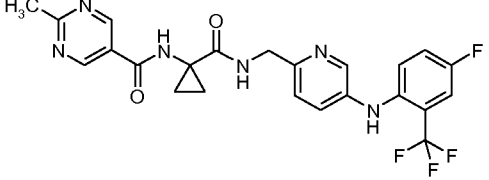
Nr.	Struktur
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	

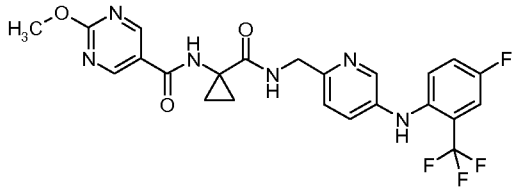
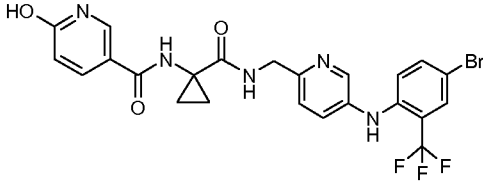
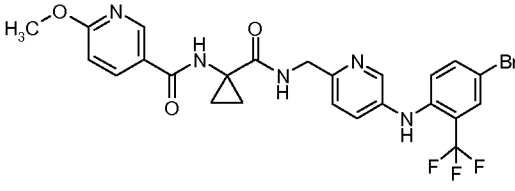
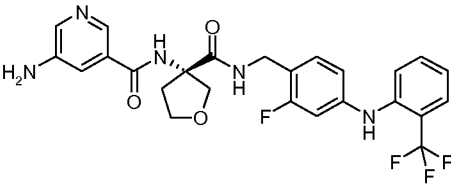
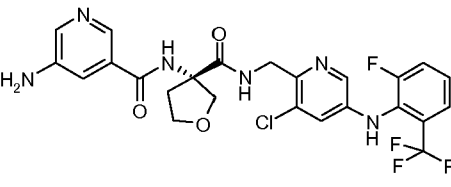
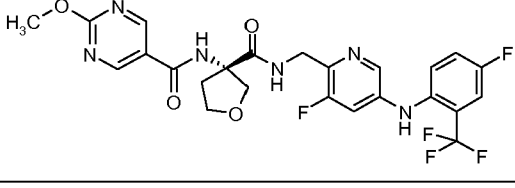
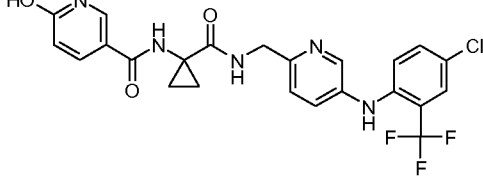
Nr.	Struktur
(201)	 <chem>Cc1cc(OC)ccc(NCc2ccccc2NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4ccnc4)c1</chem>
(202)	 <chem>Cc1cc(C)c(NCc2ccccc2NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4ccnc4)c1</chem>
(203)	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1Nc2cc(F)c(NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4ccnc4)c2</chem>
(203a)	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1Nc2cc(F)c(NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4ccnc4)c2</chem>
(203b)	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1Nc2cc(F)c(NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4ccnc4)c2</chem>
(204)	 <chem>CC(C)c1cc(C(F)(F)F)ccc(NCc2ccccc2NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4ccnc4)c1</chem>
(205)	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1Nc2ccccc2NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4cc(O)nc4</chem>
(206)	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1Nc2ccccc2NC(=O)C3CC3C(=O)Nc4cc(N)nc4</chem>

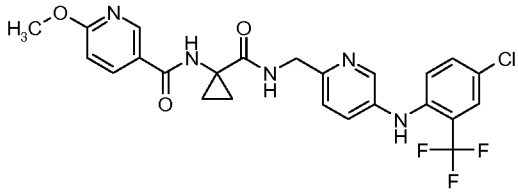
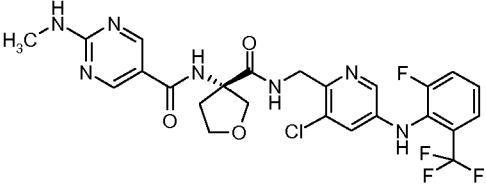
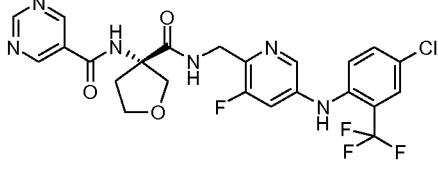
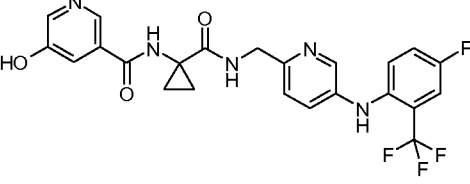
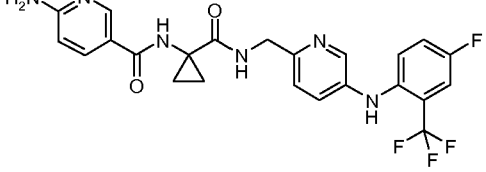
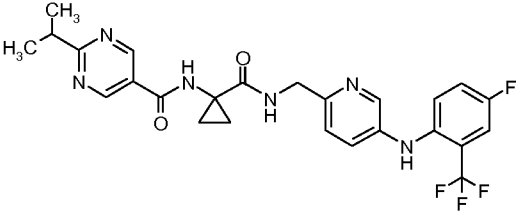
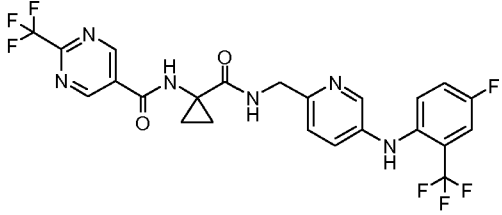
Nr.	Struktur
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(212a)	

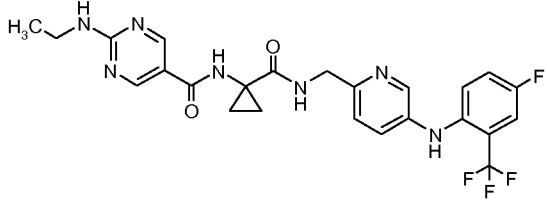
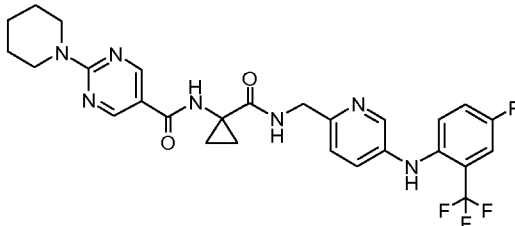
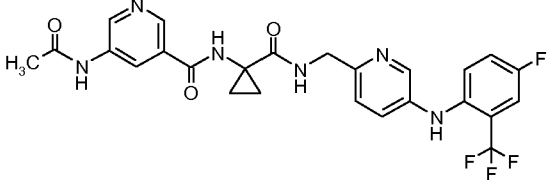
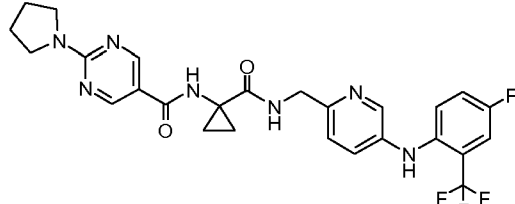
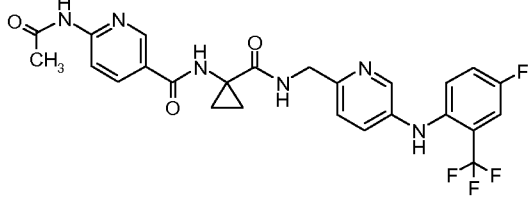
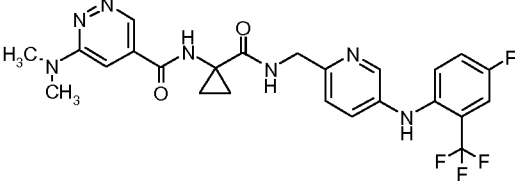
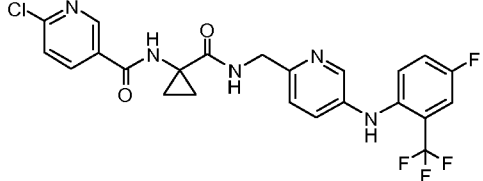
Nr.	Struktur
(212b)	
(213)	
(213a)	
(213b)	
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	

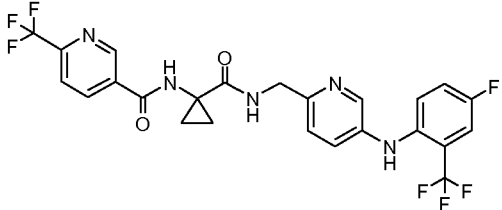
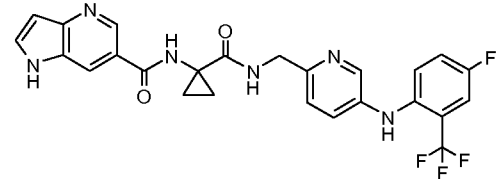
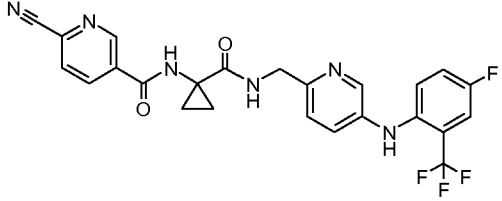
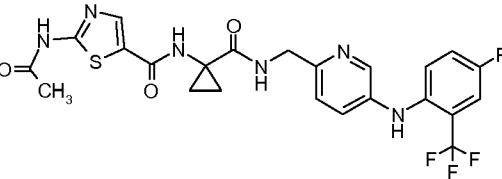
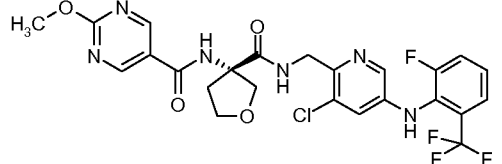
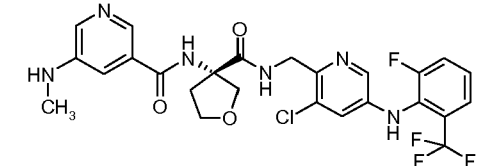
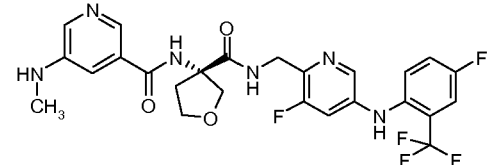
Nr.	Struktur
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	

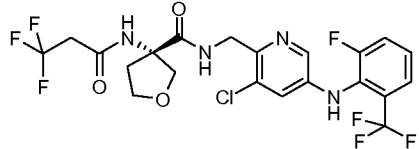
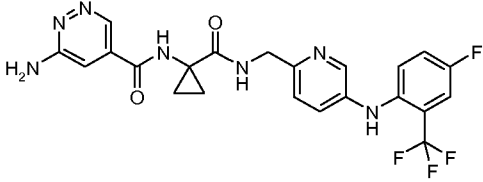
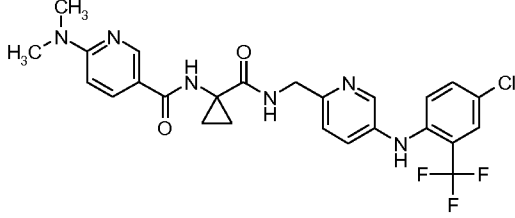
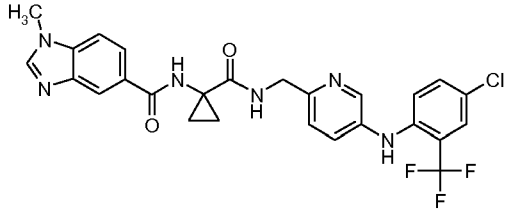
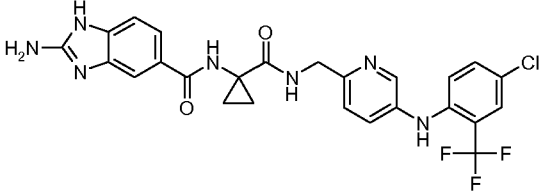
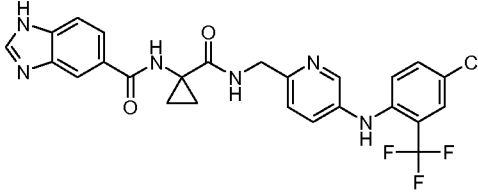
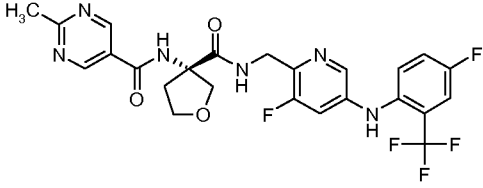
Nr.	Struktur
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	

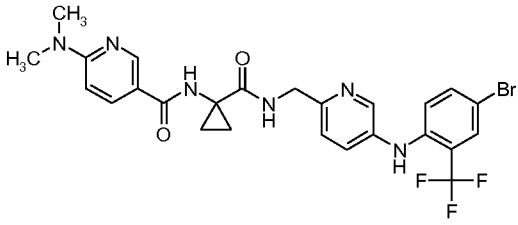
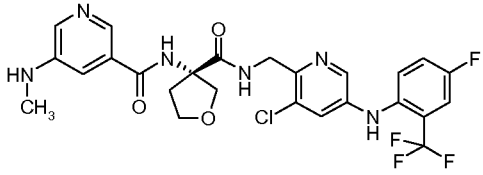
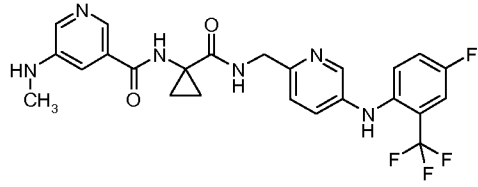
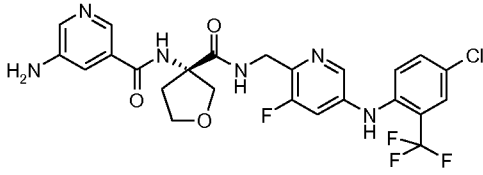
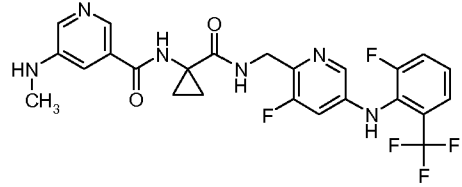
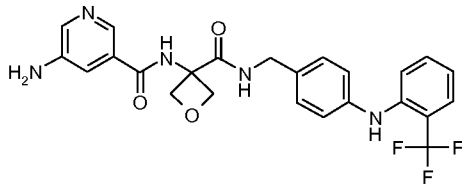
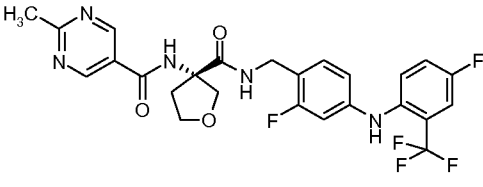
Nr.	Struktur
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	
(239)	

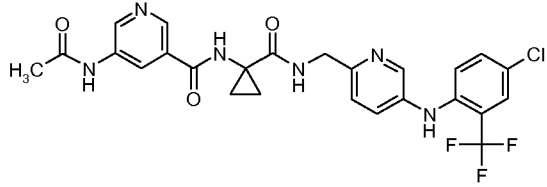
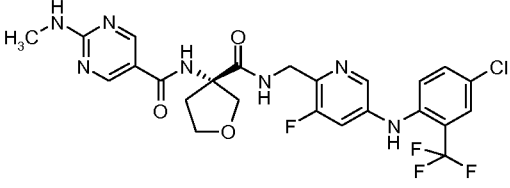
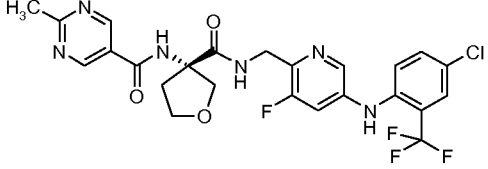
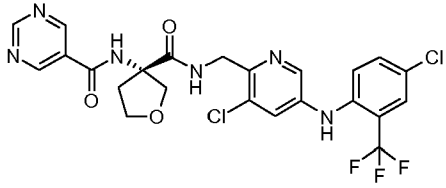
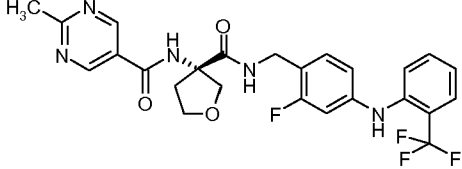
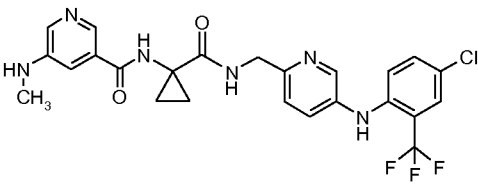
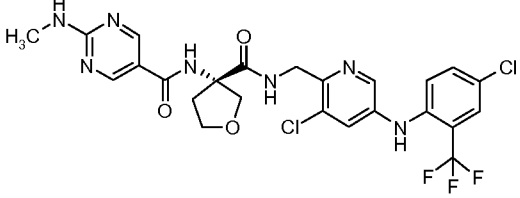
Nr.	Struktur
(240)	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)NCC3=CC=CC=C3Nc4ccc(cc4)C(F)(F)FCl</chem>
(241)	 <chem>CNc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)NCC3=CC=CC=C3Nc4ccc(cc4)C(F)(F)FCl</chem>
(242)	 <chem>CNc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)NCC3=CC=CC=C3Nc4ccc(cc4)C(F)(F)FCl</chem>
(243)	 <chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)NCC3=CC=CC=C3Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
(244)	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)NCC3=CC=CC=C3Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
(245)	 <chem>CC(C)c1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)NCC3=CC=CC=C3Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
(246)	 <chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2CC2C(=O)NCC3=CC=CC=C3Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>

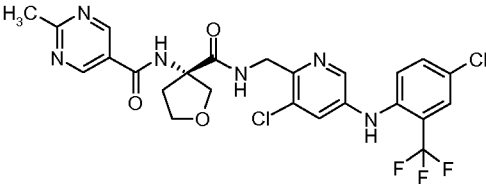
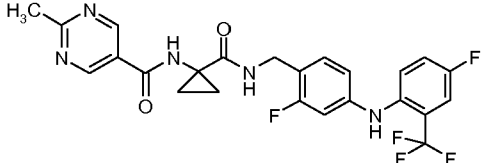
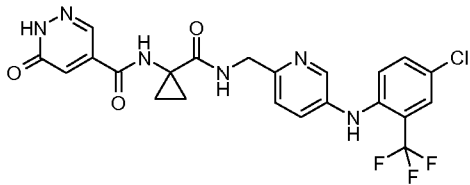
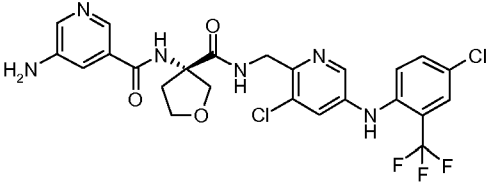
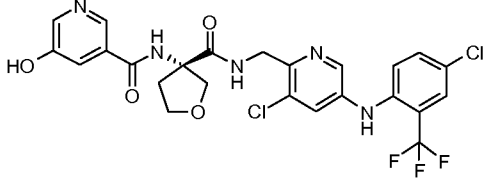
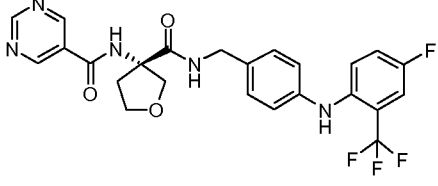
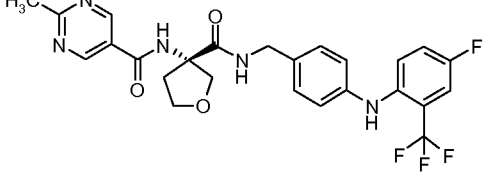
Nr.	Struktur
(247)	
(248)	
(249)	
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	

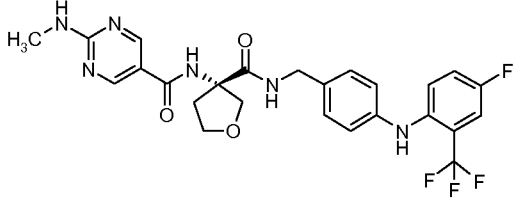
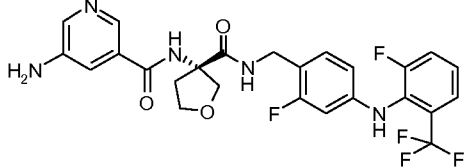
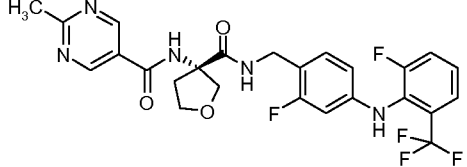
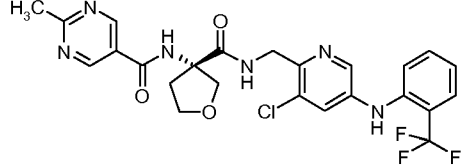
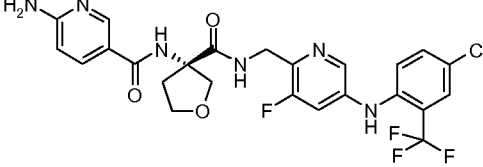
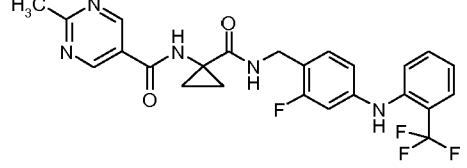
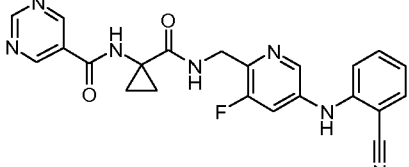
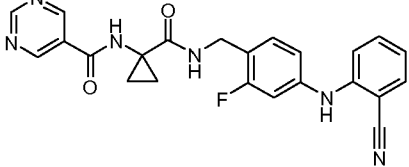
Nr.	Struktur
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	
(258)	
(258)	
(260)	

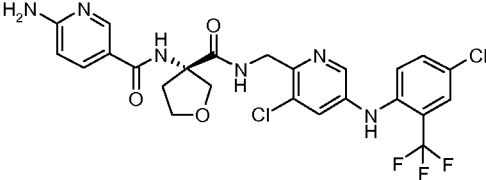
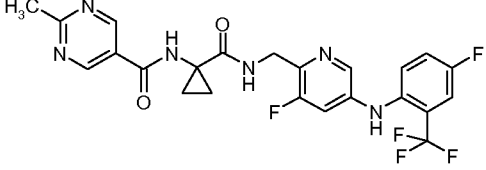
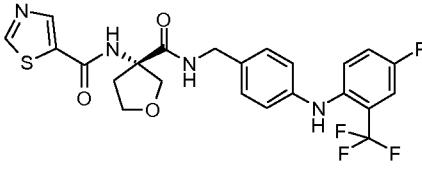
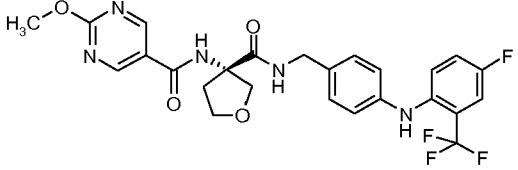
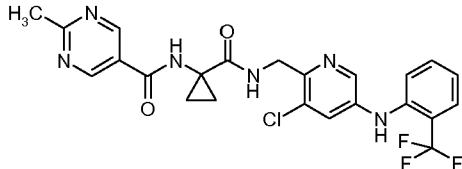
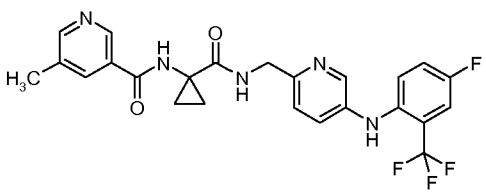
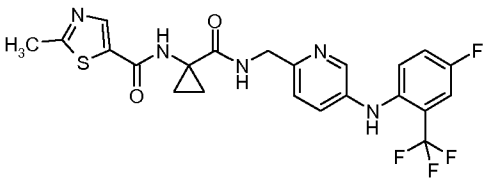
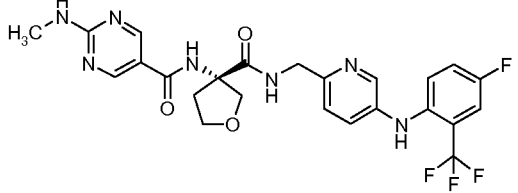
Nr.	Struktur
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	
(266)	
(267)	

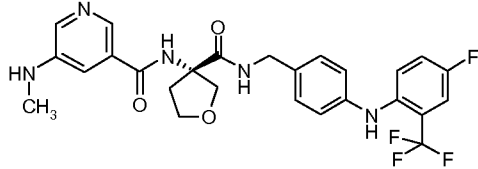
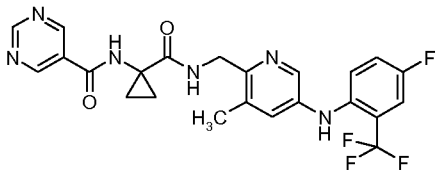
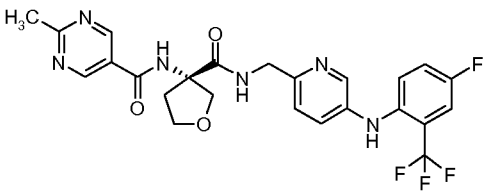
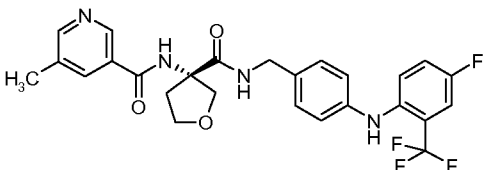
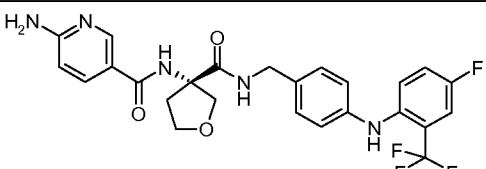
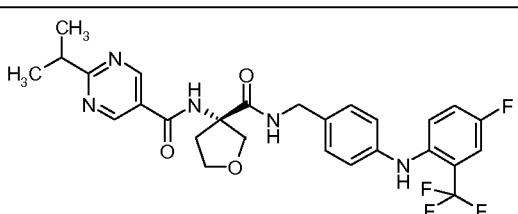
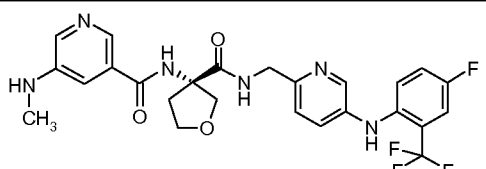
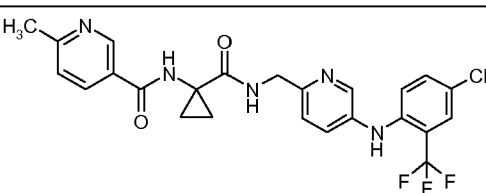
Nr.	Struktur
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	
(274)	

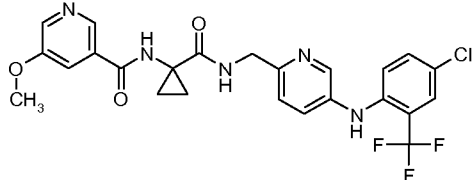
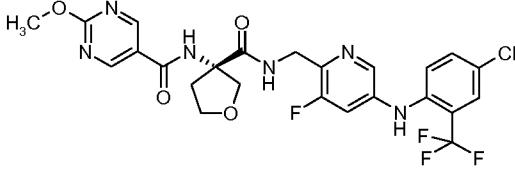
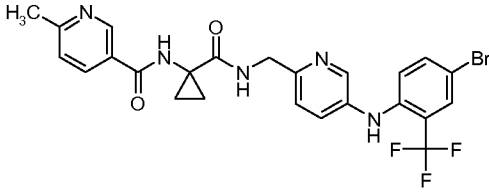
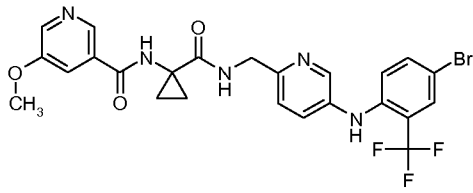
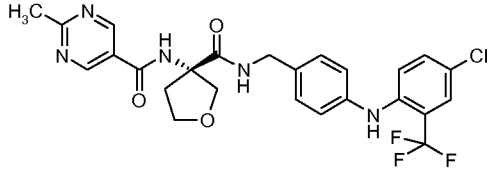
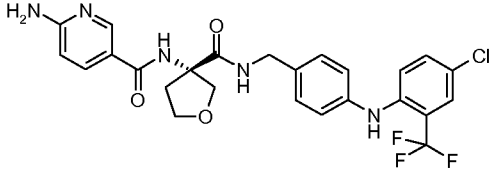
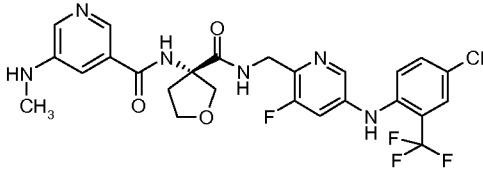
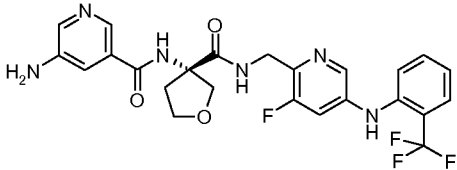
Nr.	Struktur
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	

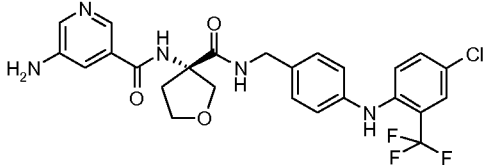
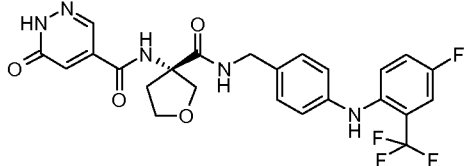
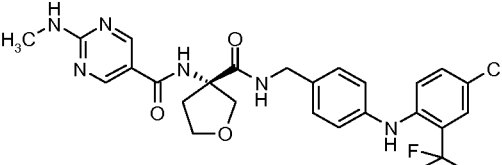
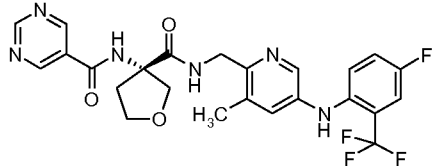
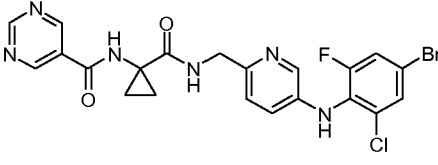
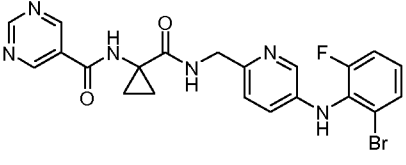
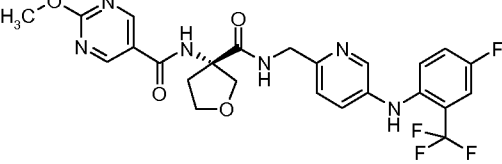
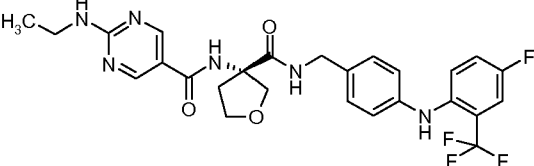
Nr.	Struktur
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	

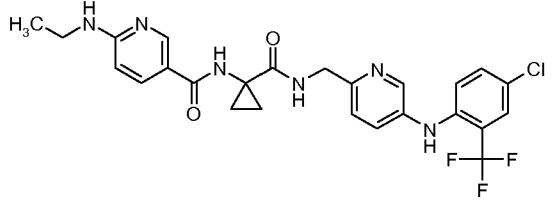
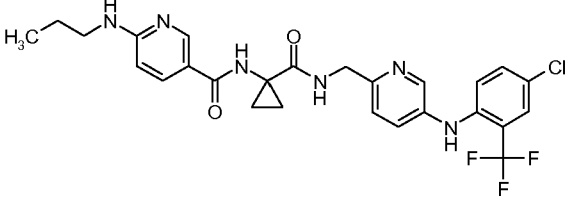
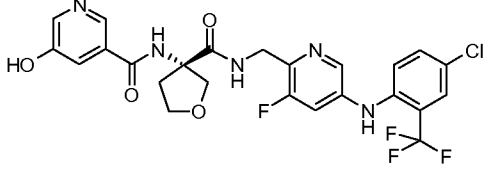
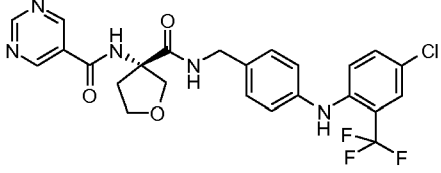
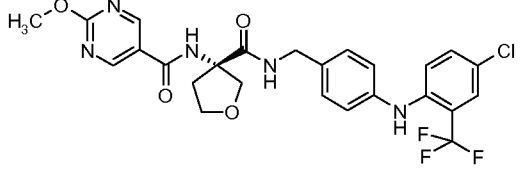
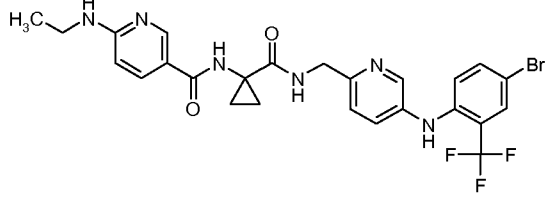
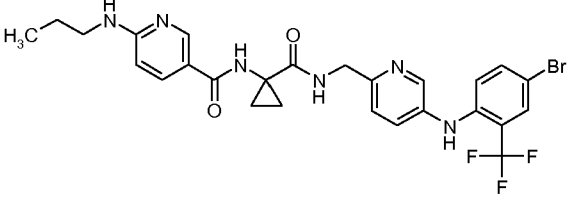
Nr.	Struktur
(289)	
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	

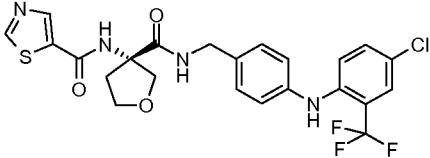
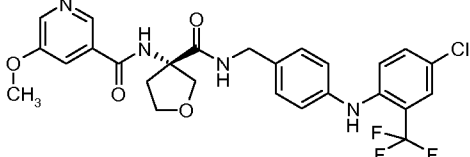
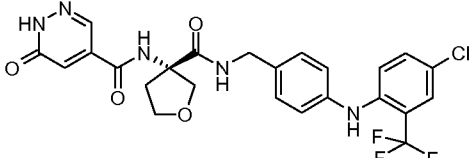
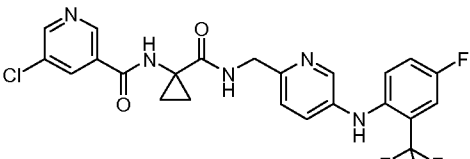
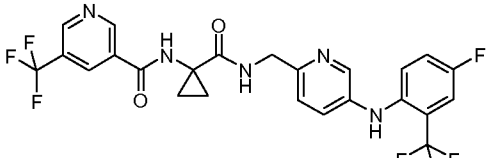
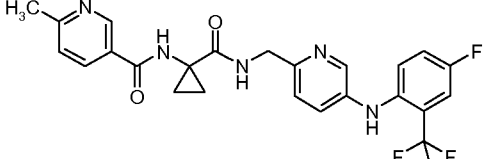
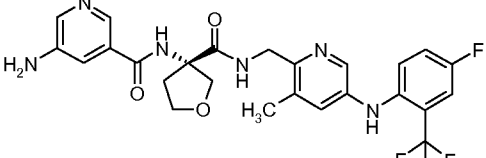
Nr.	Struktur
(297)	
(298)	
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	

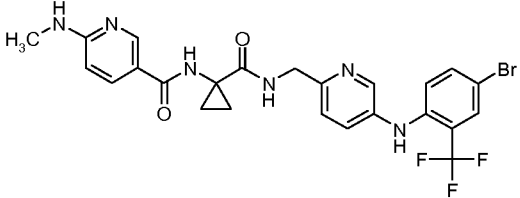
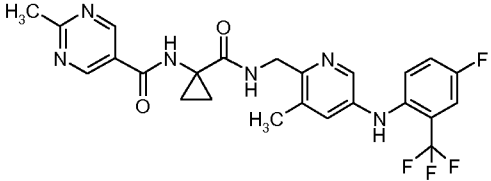
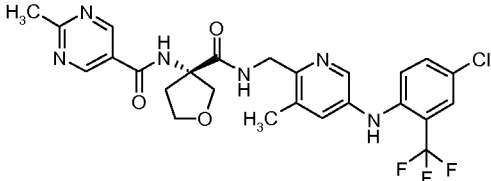
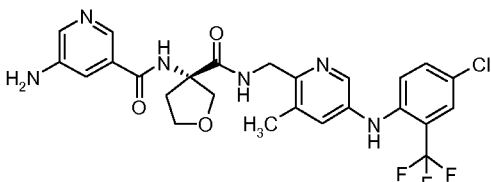
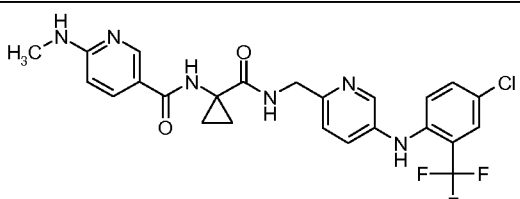
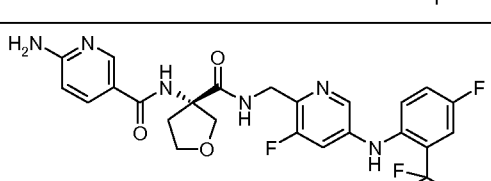
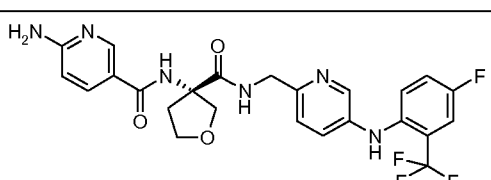
Nr.	Struktur
(305)	
(306)	
(307)	
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	

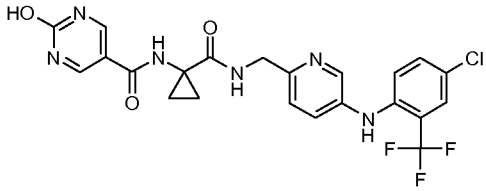
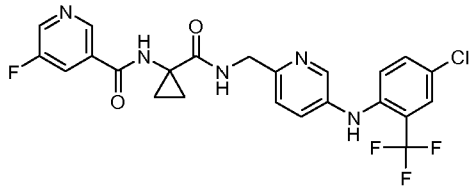
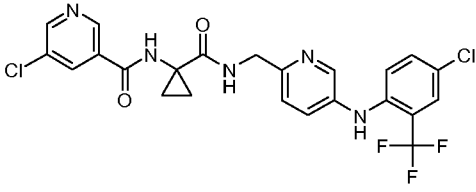
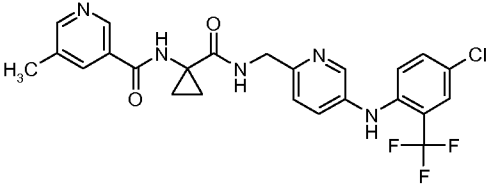
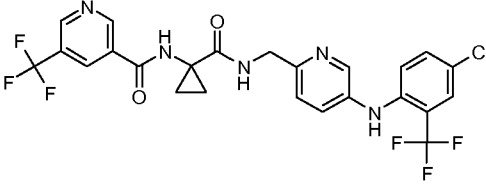
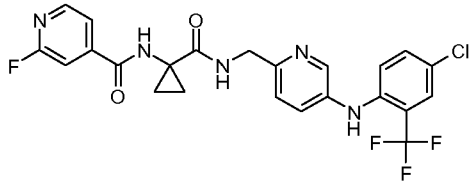
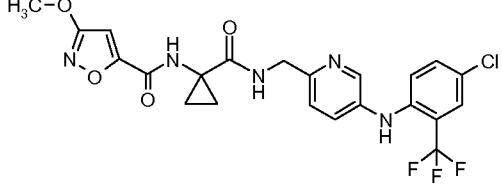
Nr.	Struktur
(313)	
(314)	
(315)	
(316)	
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	

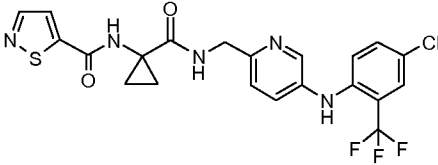
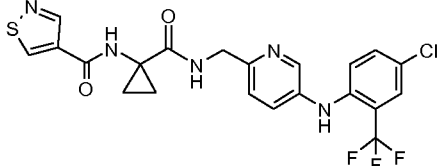
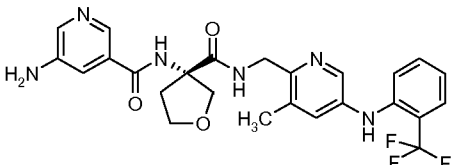
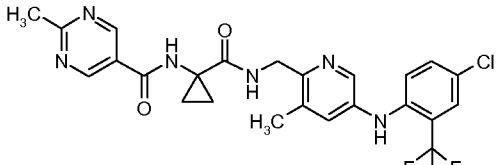
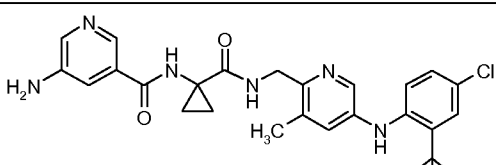
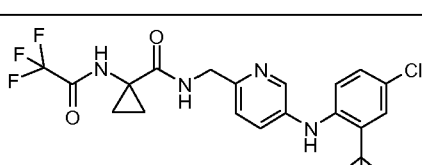
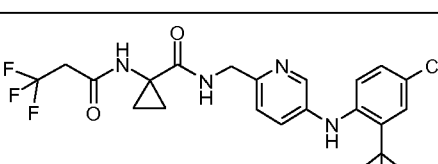
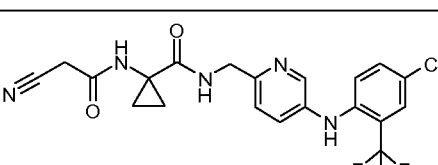
Nr.	Struktur
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	

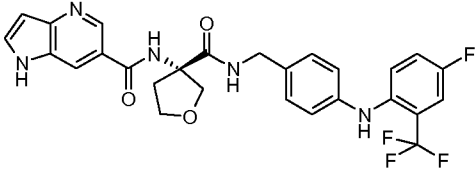
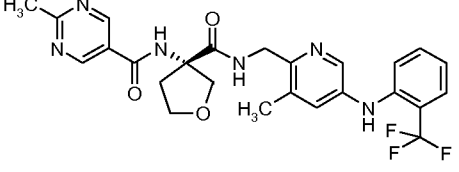
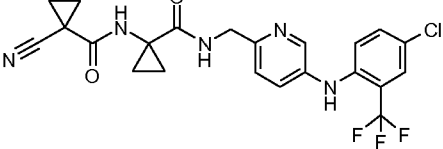
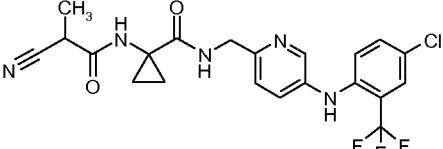
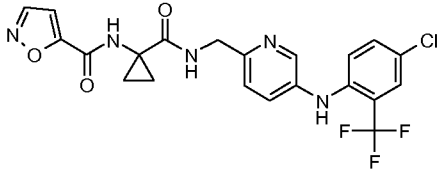
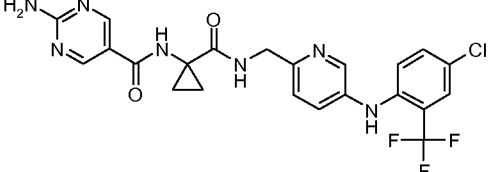
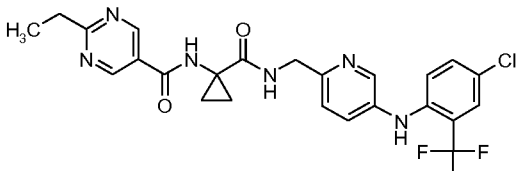
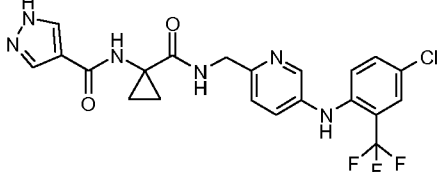
Nr.	Struktur
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	
(334)	
(335)	

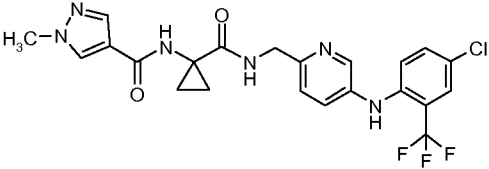
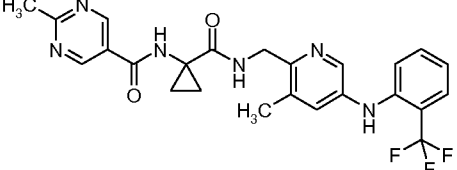
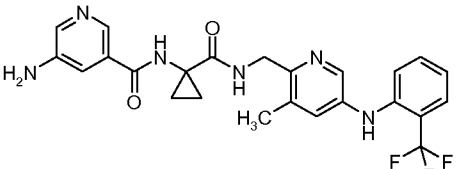
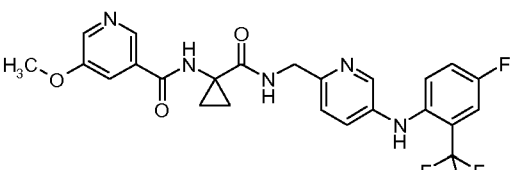
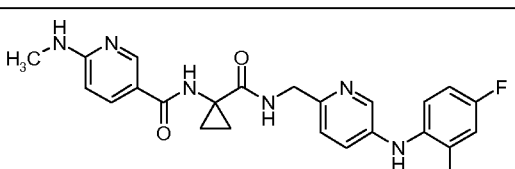
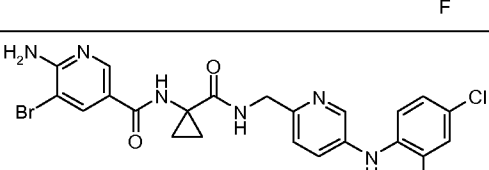
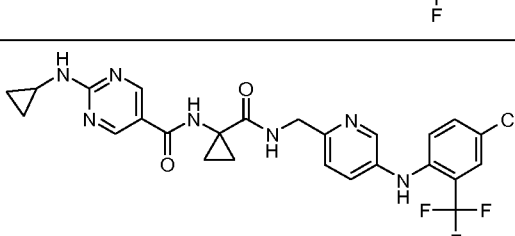
Nr.	Struktur
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	
(342)	

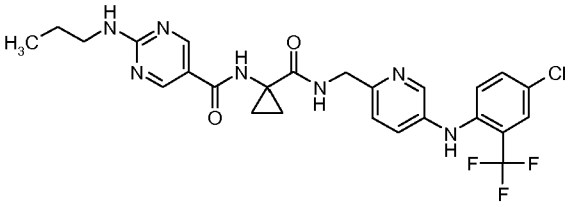
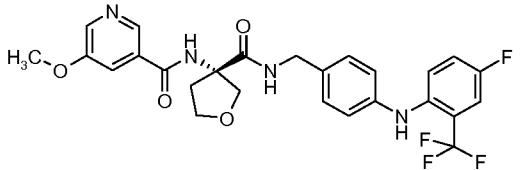
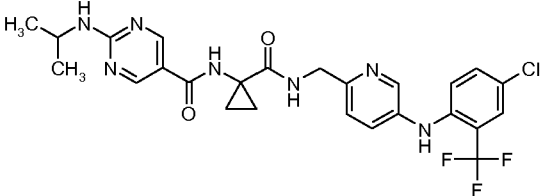
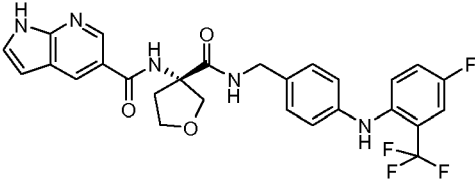
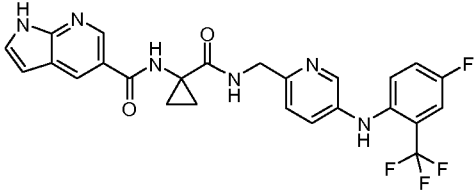
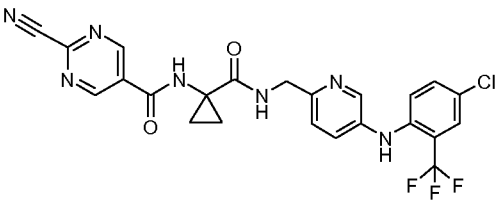
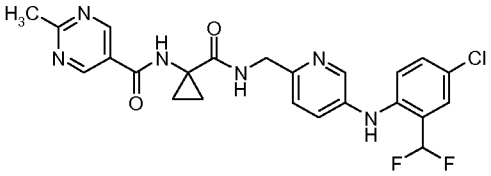
Nr.	Struktur
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	

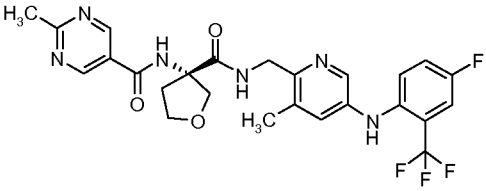
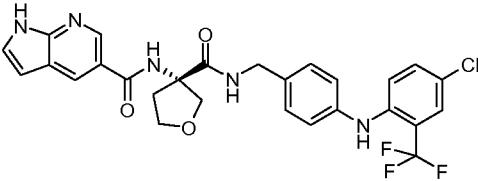
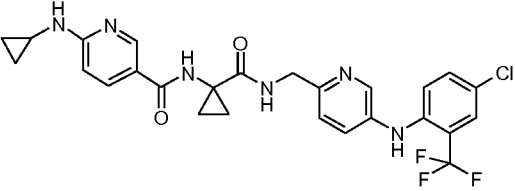
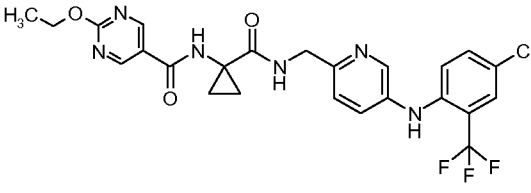
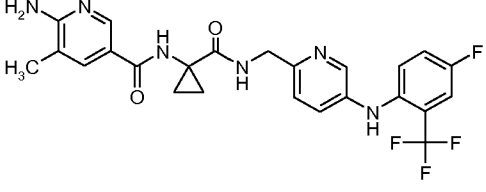
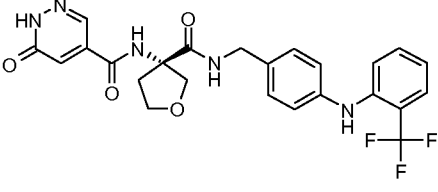
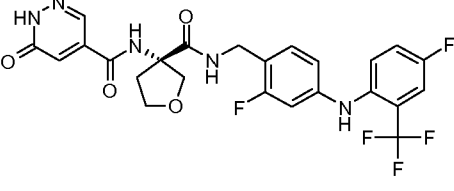
Nr.	Struktur
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	

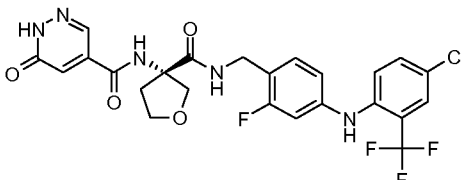
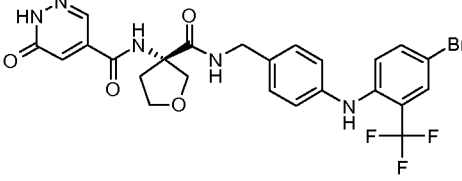
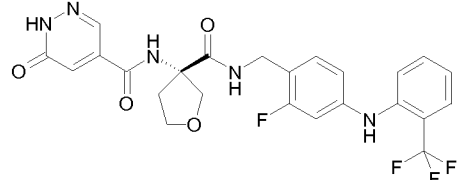
Nr.	Struktur
(357)	
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	

Nr.	Struktur
(365)	
(366)	
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	

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

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

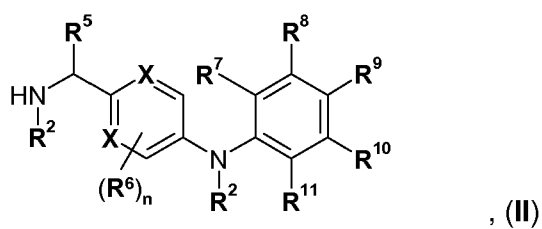
Nr.	Struktur
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	
(392)	
(393)	

Nr.	Struktur
(394)	
(395)	
(396)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel II



in der

10

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

R² (a) H,
 (b) C₁₋₄-Alkyl,
 (c) C₁₋₄-Alkyl-C(O)-,

15

- R⁵** (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,
(c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

5

- R⁶** unabhängig voneinander
(a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
-O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

10

- R⁷** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
(b) C₁₋₆-Alkyl,
(c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2
Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert
sein kann,
(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
(e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
(f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
(g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
(h) -C(O)-**R^{7.1}**,
(i) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-**R^{7.2}**,
(j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder
(k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe
bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,

15

20

25

30

- R^{7.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
N-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

- R^{7.2}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder *N*-Morpholinyl und
- R⁸** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
- 5 **R⁹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 10 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) C₂₋₄-Alkinyl,
 (f) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (g) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 15 (h) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (i) -C(O)-**R^{9.1}**,
 (j) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,
- R^{9.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
 20 *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R¹⁰** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
- R¹¹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 25 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 30 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (h) -C(O)-**R^{11.1}**,
 (i) -S-C₁₋₃-Alkyl, -SO₂-**R^{11.2}**,

- (j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder
- 5 (k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe
bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,

R^{11.1} -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
10 *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₆-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

R^{11.2} -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder
N-Morpholinyl und

15 **X** unabhängig voneinander C-**R⁶** oder N,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbeson-
dere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
oder Basen.

20

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen
der obigen allgemeinen Formel II, in der

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

25

R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

30 **R⁶** H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁸ H,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹⁰ H,

5

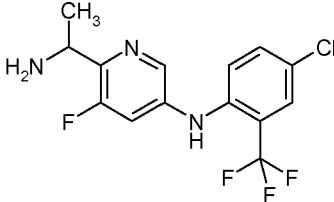
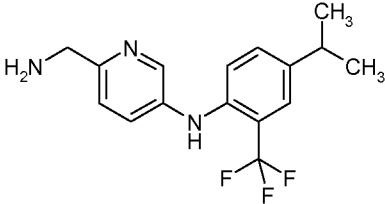
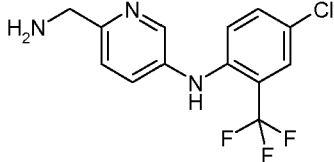
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

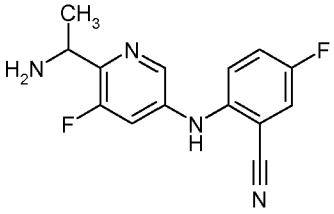
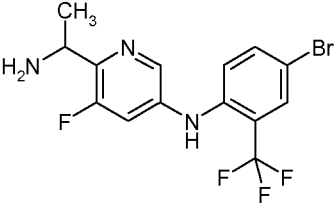
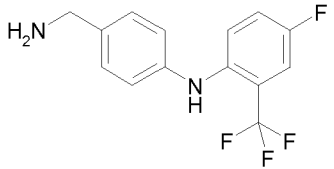
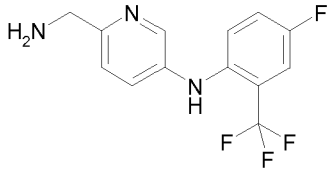
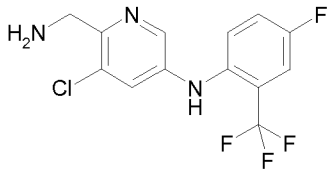
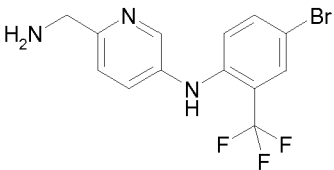
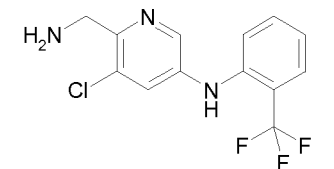
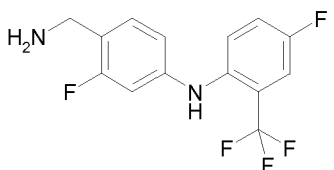
X unabhängig voneinander C-**R⁶** oder N bedeuten,

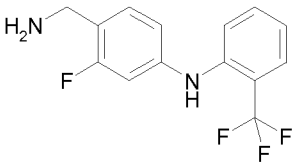
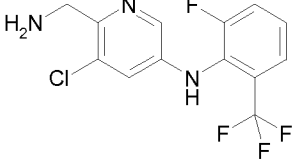
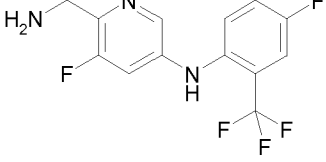
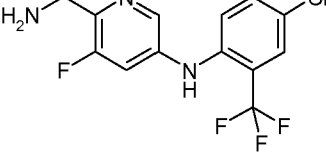
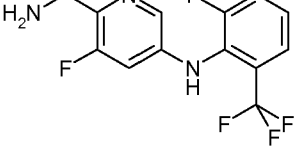
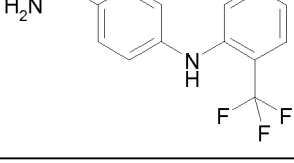
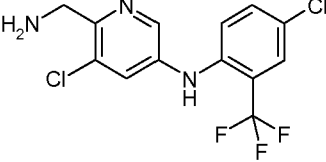
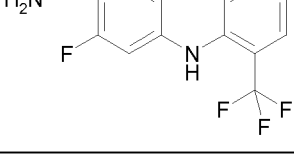
- 10 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

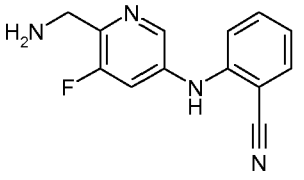
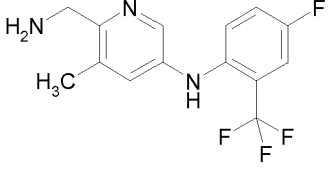
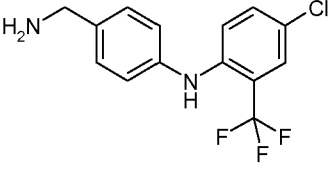
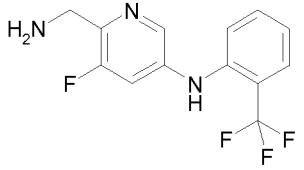
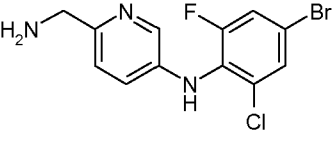
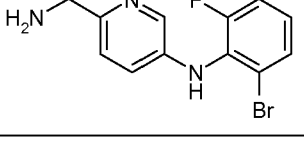
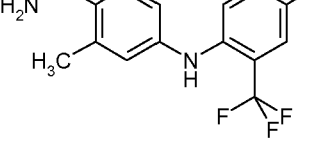
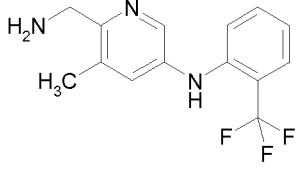
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel II seien

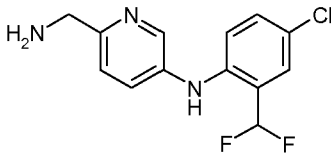
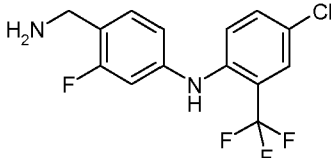
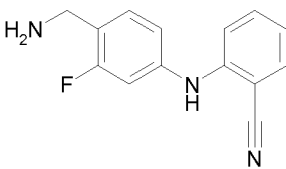
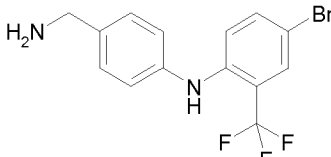
- 15 beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

Nr.	Struktur
(1.1)	
(1.2)	
(1.3)	

Nr.	Struktur
(1.4)	
(1.5)	
(1.6)	
(1.7)	
(1.8)	
(1.9)	
(1.10)	
(1.11)	

Nr.	Struktur
(1.12)	
(1.13)	
(1.14)	
(1.15)	
(1.16)	
(1.17)	
(1.18)	
(1.19)	

Nr.	Struktur
(1.20)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC=CC=C2C#N)C(F)=C</chem>
(1.21)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)C(F)=C</chem>
(1.22)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)C(F)=C</chem>
(1.23)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)C(F)=C</chem>
(1.24)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC(=CC=C2)C(F)=C</chem>
(1.25)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC(=CC=C2)C(F)=C</chem>
(1.26)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)C(F)=C</chem>
(1.27)	 <chem>NCC1=CC=C(C(=N1)NCC2=CC(=CC=C2)C(F)(F)F)C(F)=C</chem>

Nr.	Struktur
(1.28)	
(1.29)	
(1.30)	
(1.31)	

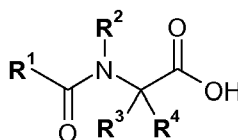
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Anmeldung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} wie eingangs erwähnt definiert sind, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche B1-antagonistische Eigenschaften besitzen.

10

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel III



15

in der

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 - (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.2}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 - (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Aryl-C₀₋₂-alkylengruppe,
 - (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 - (i) -O-**R^{1.1.1}**,
 - (j) -**NR^{1.1.3}R^{1.1.4}** oder
 - (k) -C(=NR^{1.5})-CN,
- R^{1.1}** Halogen, -NO₂, -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -C(O)R^{1.1.1}, -S(O)₂-R^{1.1.2}, -O-S(O)₂-R^{1.1.1}, -CO₂R^{1.1.1}, -O-C(O)-R^{1.1.1}, -NR^{1.1.3}R^{1.1.4}, -NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}, -NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}, -NR^{1.1.3}-CO₂-R^{1.1.1} oder -C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4},
- R^{1.1.1}**
- (a) H,
 - (b) C₁₋₄-Alkyl,
 - (c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 - (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.1.1}** substituierte Phenylgruppe,

(e) C₃₋₆-Cycloalkyl oder

(f) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.1.2} substituierte Pyridylgruppe,

R^{1.1.1.1} unabhängig voneinander

- 5 (a) Halogen, -NO₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkyl oder
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.1.1.2} unabhängig voneinander Halogen oder C₁₋₄-Alkyl,

10

- R**^{1.1.2} (a) C₁₋₄-Alkyl,
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
(c) -O-C₁₋₄-Alkyl oder
15 (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.1.1} substituierte Phenylgruppe,

R^{1.1.3},

R^{1.1.4} unabhängig voneinander

20

- (a) H,
(b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.4.1} substituierte
C₁₋₄-Alkylgruppe,
(c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.1.1.1} substituierte Phenylgruppe,
(d) C₃₋₆-Cycloalkyl, oder

25 **R**^{1.1.3} und **R**^{1.1.4} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder
6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom
ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

R^{1.1.3} und **R**^{1.1.4} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches
30 Imid bilden,

R^{1.1.4.1} unabhängig voneinander Halogen, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Alkyl), -N(C₁₋₄-Alkyl)₂ oder
-SO₂-**R**^{1.1.2},

R^{1.2} Halogen, -NO₂, -CN, OH, -O-CH₃ oder Phenyl,

R^{1.3} (a) Halogen, -NO₂, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -CO₂R^{1.1.1}, C₁₋₆-Alkyl oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 5 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.4} unabhängig voneinander

(a) Halogen, -NO₂, -CN, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -S(O)-R^{1.1.2}, -S(O)₂-R^{1.1.2}, -NR^{1.1.3}R^{1.1.4},
 -N(R^{1.4.1})-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl,
 10 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 oder
 (c) eine Oxo-Gruppe,

15 **R^{1.4.1}** H oder C₁₋₄-Alkyl,

R^{1.5} -OH oder -O-C₁₋₃-Alkyl,

R² (a) H,
 20 (b) C₁₋₄-Alkyl,
 (c) C₁₋₄-Alkyl-C(O)-,

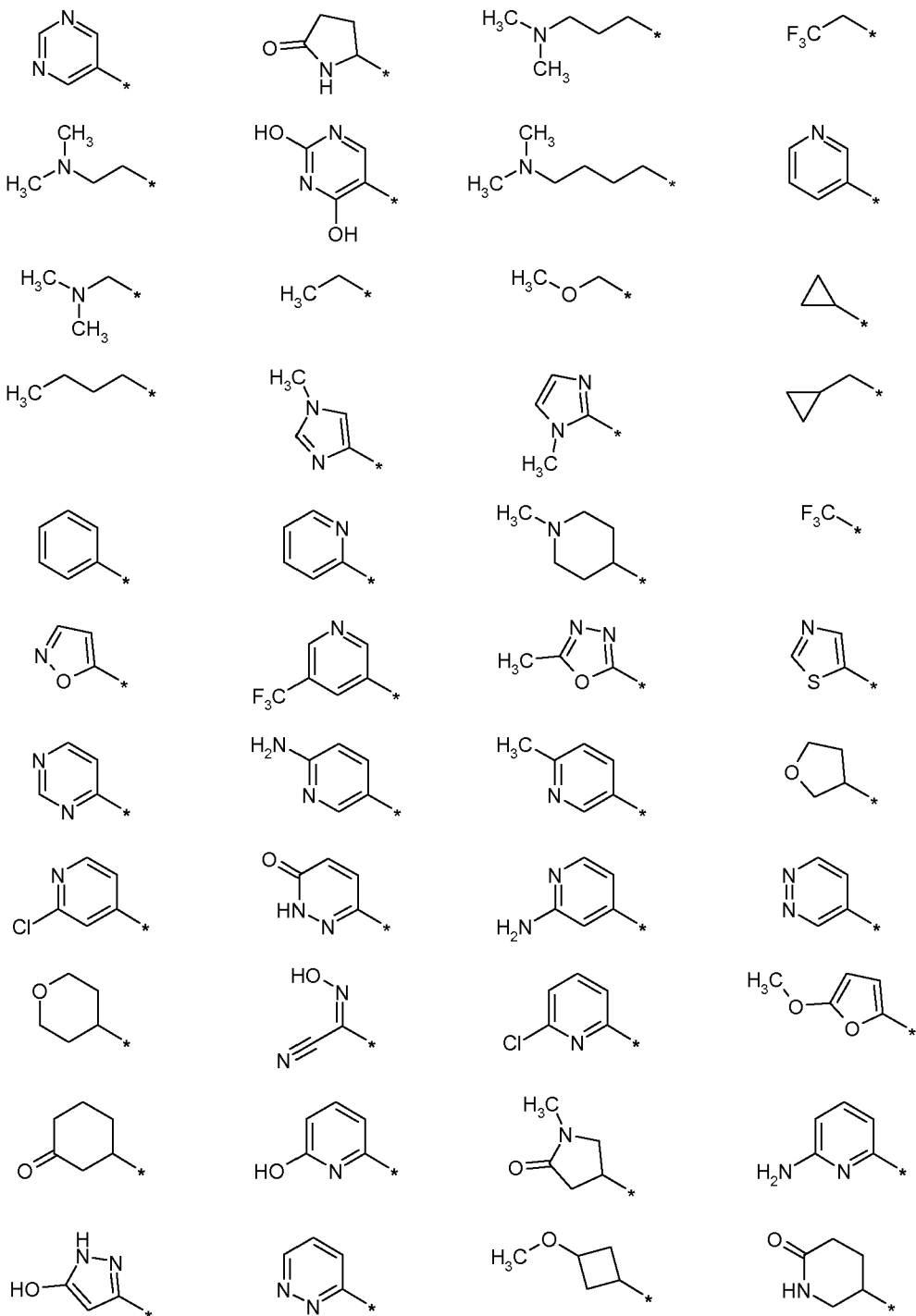
R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
 gegebenenfalls durch einen Rest **R^{3.1}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine
 25 -CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO₂
 ersetzt sein kann, und

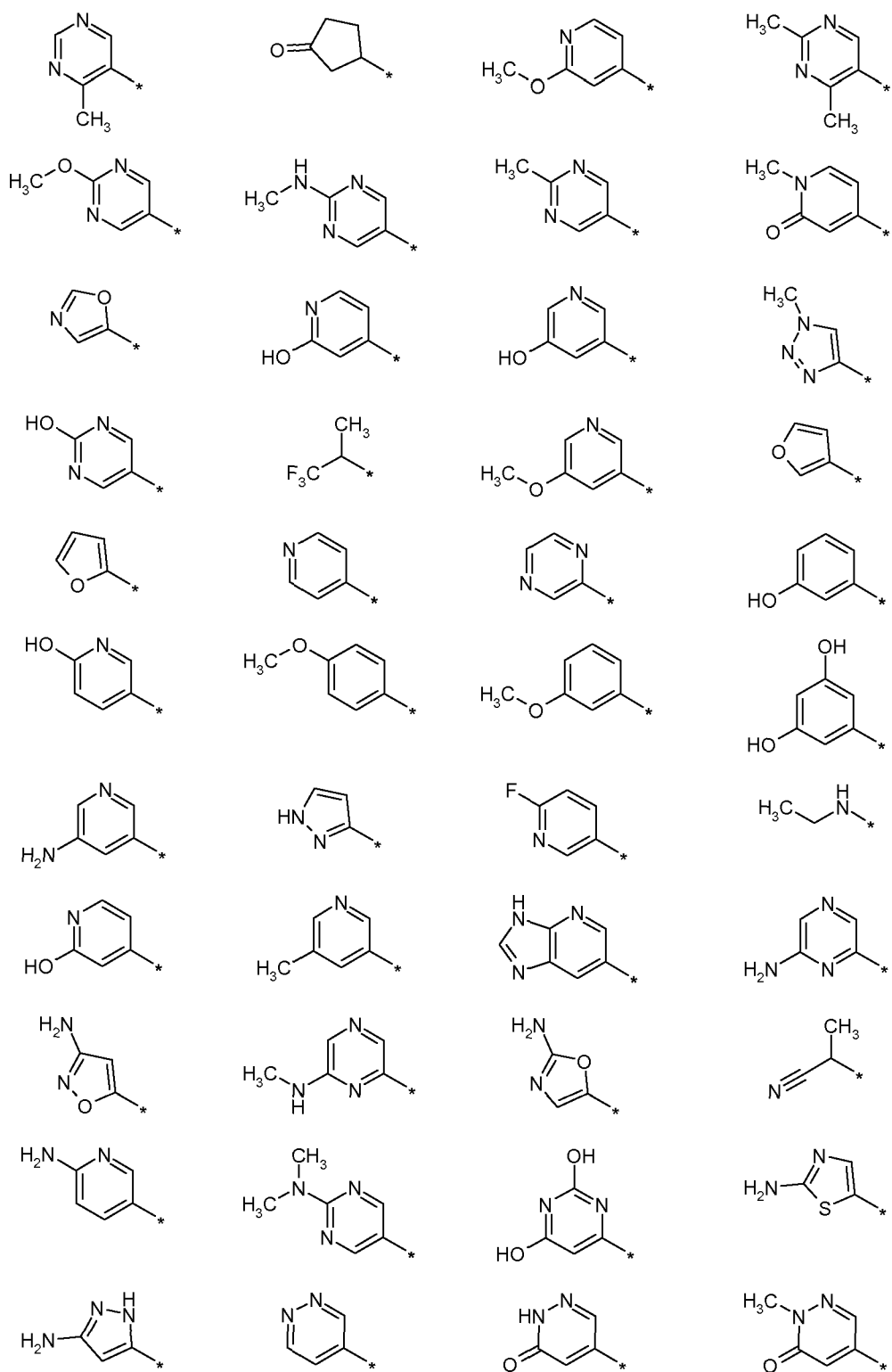
R^{3.1} H, -OH bedeuten,

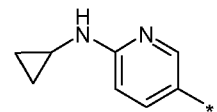
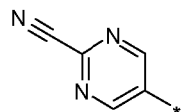
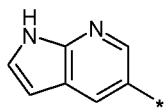
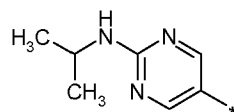
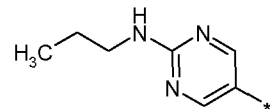
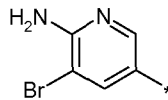
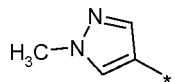
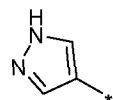
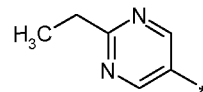
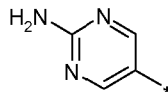
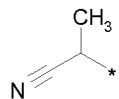
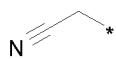
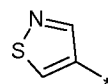
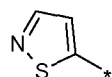
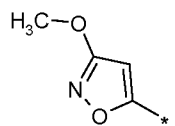
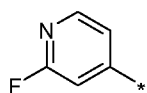
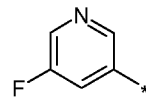
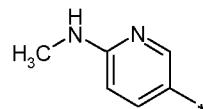
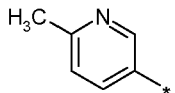
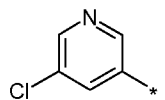
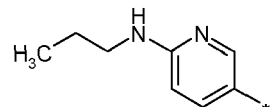
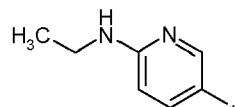
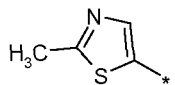
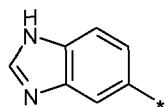
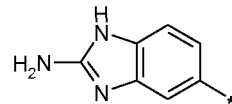
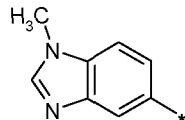
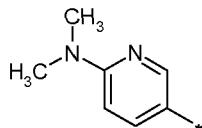
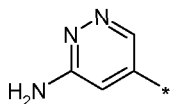
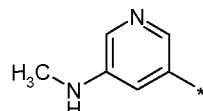
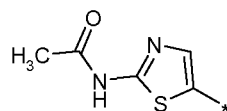
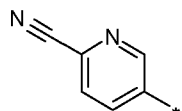
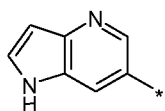
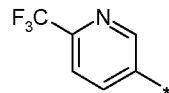
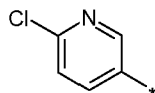
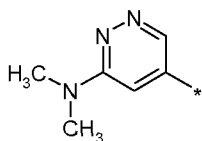
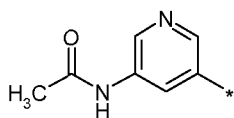
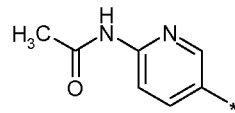
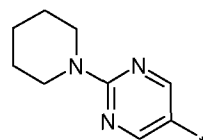
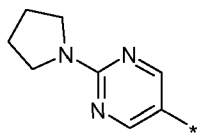
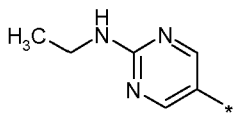
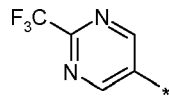
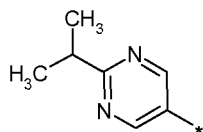
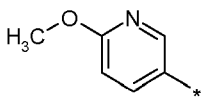
30 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbeson-
 dere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
 oder Basen.

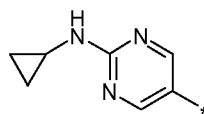
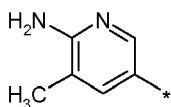
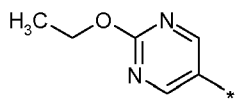
Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel III, in der

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus









R² H oder CH₃,

- R³** und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
 5 gegebenenfalls durch einen Rest **R^{3.1}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine
 -CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO₂
 ersetzt sein kann, und

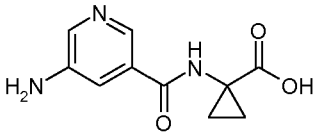
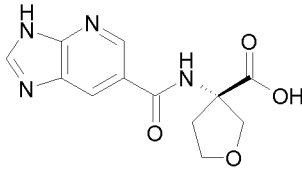
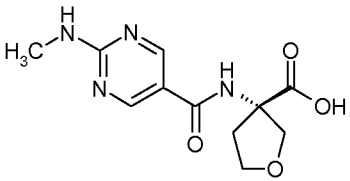
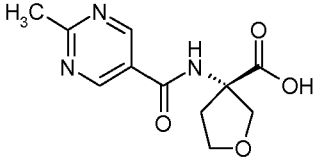
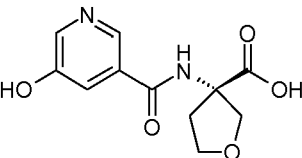
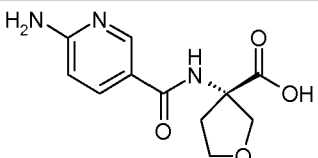
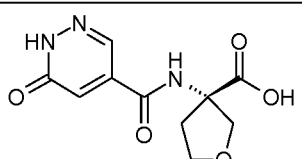
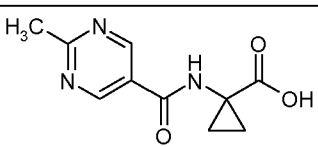
R^{3.1} H, -OH bedeuten,

10

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 15 Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **III** seien beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

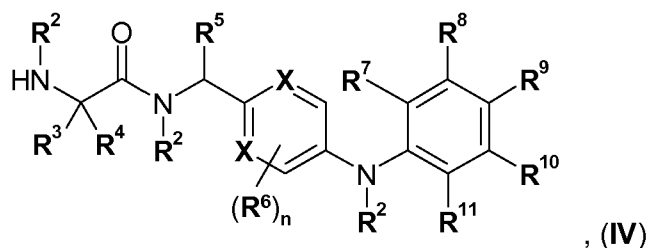
Nr.	Struktur
(2.1)	
(2.2)	
(2.3)	

Nr.	Struktur
(2.4)	
(2.5)	
(2.6)	
(2.7)	
(2.8)	
(2.9)	
(2.10)	
(2.11)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Anmeldung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der R^2 , R^3 , und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche B1-antagonistische Eigenschaften besitzen.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in der

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

R^2 (a) H,
(b) C_{1-4} -Alkyl,
(c) C_{1-4} -Alkyl-C(O)-,

R^3 und R^4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch einen Rest $R^{3.1}$ substituierte C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, in der eine $-CH_2-$ -Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO_2 ersetzt sein kann,

$R^{3.1}$ H, -OH,

R^5 (a) H,
(b) C_{1-4} -Alkyl,
(c) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁶ unabhängig voneinander

- (a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
 -O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
 5 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁷ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

- (b) C₁₋₆-Alkyl,
 10 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 15 (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (h) -C(O)-**R^{7.1}**,
 (i) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-**R^{7.2}**,
 (j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 20 fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
 aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
 Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder
 (k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe
 25 bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,

R^{7.1} -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
N-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

30 **R^{7.2}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder
N-Morpholinyl und

R⁸ H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,

- R⁹**
- (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 - (b) C₁₋₆-Alkyl,
 - (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
kann,
 - (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 - (e) C₂₋₄-Alkinyl,
 - (f) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 - (g) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 - (h) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 - (i) -C(O)-**R^{9.1}**,
 - (j) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,
- R^{9.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl,
N-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- R¹⁰** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
- R¹¹**
- (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 - (b) C₁₋₆-Alkyl,
 - (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
kann,
 - (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 - (e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 - (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 - (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 - (h) -C(O)-**R^{11.1}**,
 - (i) -S-C₁₋₃-Alkyl, -SO₂-**R^{11.2}**,
 - (j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder

(k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,

5 **R^{11.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

R^{11.2} -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder *N*-Morpholinyl und

10

X unabhängig voneinander C-**R⁶** oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
15 oder Basen.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **IV**, in der

20 **n** eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

R² H oder CH₃,

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
25 gegebenenfalls durch einen Rest **R^{3.1}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO₂ ersetzt sein kann,

R^{3.1} H, -OH,

30

R⁵ H oder CH₃,

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁸ H,

5 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹⁰ H,

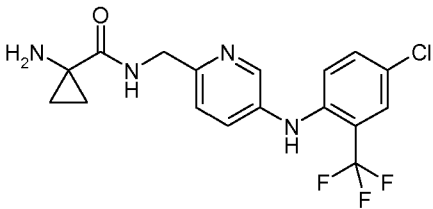
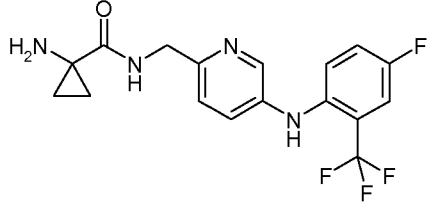
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

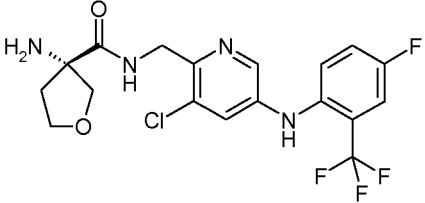
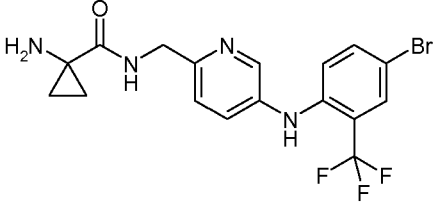
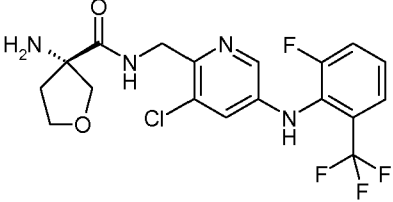
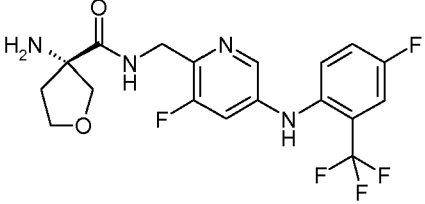
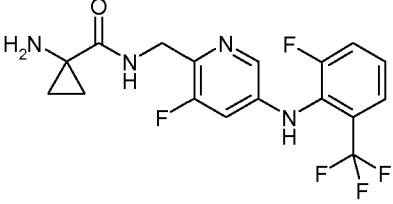
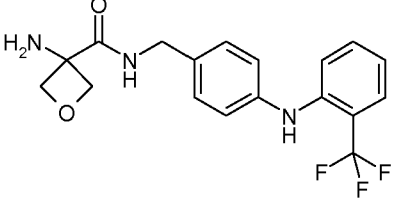
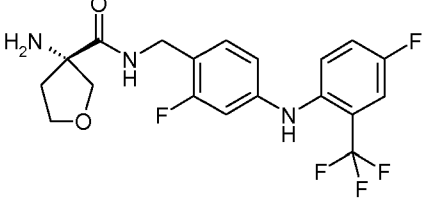
10

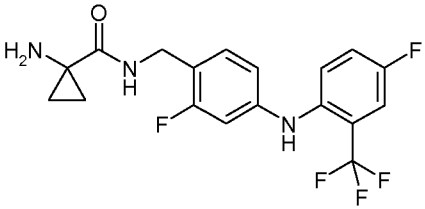
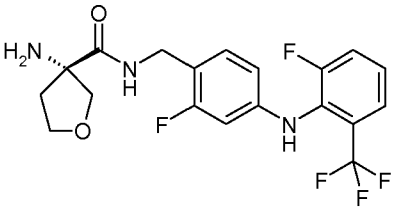
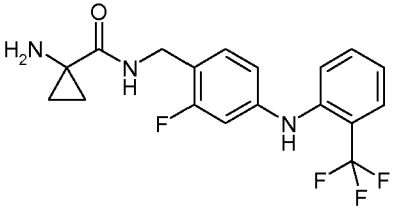
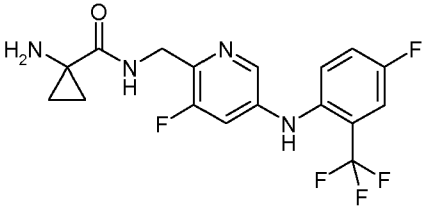
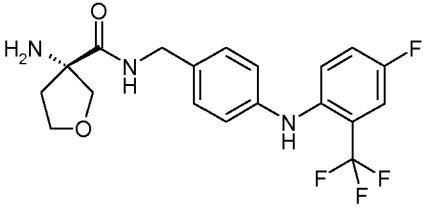
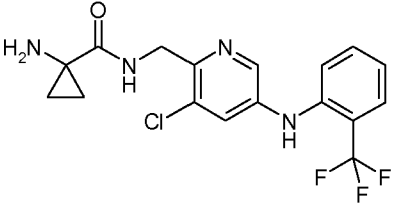
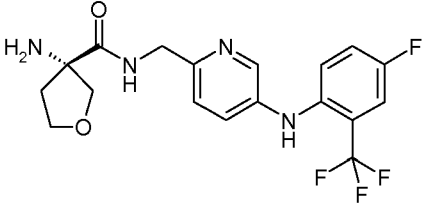
X unabhängig voneinander C-**R⁶** oder N bedeuten,

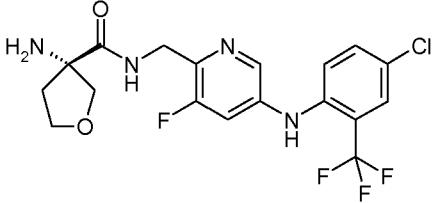
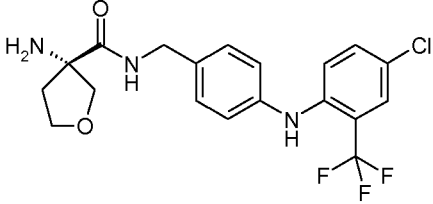
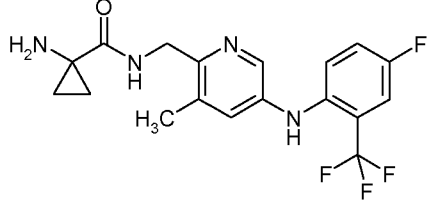
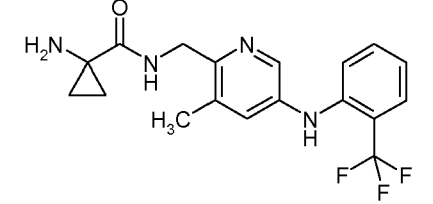
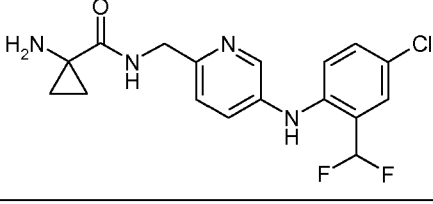
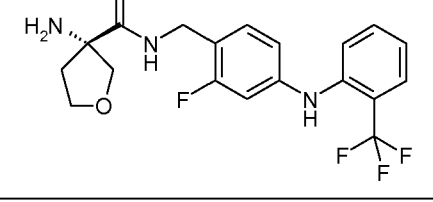
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
15 oder Basen.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel **IV** seien beispielsweise folgende Verbindungen genannt:

Nr.	Struktur
(3.1)	
(3.2)	

Nr.	Struktur
(3.3)	
(3.4)	
(3.5)	
(3.6)	
(3.7)	
(3.8)	
(3.9)	

Nr.	Struktur
(3.10)	
(3.11)	
(3.12)	
(3.13)	
(3.14)	
(3.15)	
(3.16)	

Nr.	Struktur
(3.17)	
(3.18)	
(3.19)	
(3.20)	
(3.21)	
(3.22)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Anmeldung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel **IV**, in der **R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹** wie eingangs erwähnt definiert sind, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, welche B1-antagonistische Eigenschaften besitzen.

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

- 10 Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten an einer Gruppe z.B. mehrere C₁₋₆-Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte im Fall von drei Substituenten C₁₋₆-Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal *n*-Propyl und einmal *tert*-Butyl bedeuten.
- 15 Im Rahmen dieser Anmeldung können bei der Definition von möglichen Substituenten, diese auch in Form einer Strukturformel dargestellt werden. Dabei wird, falls vorhanden, ein Stern (*) in der Strukturformel des Substituenten als der Verknüpfungspunkt zum Rest des Moleküls verstanden.
- 20 Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.
- 25 Unter dem Begriff "C₁₋₃-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₁₋₆-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₁₋₈-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoff-
- 30 atomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, Neopentyl, *n*-Hexyl, *n*-Heptyl und *n*-Octyl. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren

Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl.

Weiterhin umfassen die voranstehend genannten Begriffe auch solche Reste, in denen jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann.

Unter dem Begriff " C_{0-2} -Alkylen" werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 0 bis 2 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei eine C_0 -Alkylengruppe eine Bindung darstellt. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methylen, Ethylen und Ethan-1,1-diyl.

Weiterhin umfassen die voranstehend genannten Begriffe auch solche Reste, in denen jede Methylengruppe mit bis zu zwei Fluoratomen substituiert sein kann.

Unter dem Begriff " C_{3-7} -Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff " C_{3-6} -Cycloalkyl" cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter dem Begriff " C_{3-6} -Cycloalkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylengruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropylen, Cyclobutylen, Cyclopentylen oder Cyclohexylen. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylengruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

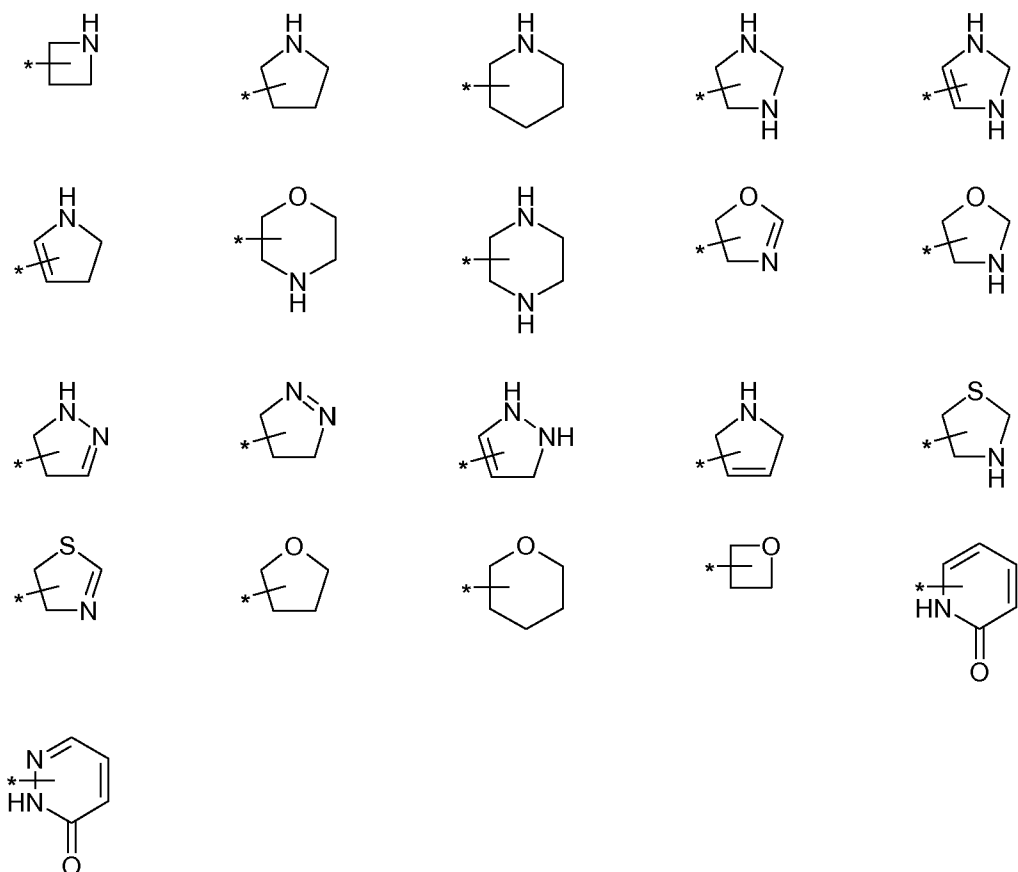
Unter dem Begriff " C_{2-4} -Alkynyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen. Beispielsweise werden hierfür genannt: Ethinyl, Propinyl oder Butinyl. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propinyl und Butinyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propinyl 1-Propinyl und 2-Propinyl, Butinyl umfasst 1-Butinyl, 2-Butinyl und 3-Butinyl etc.

"Halogen" steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor, Chlor und Brom als bevorzugte Halogene.

5

Unter dem Begriff "heterocyclische Ringe" oder "Heterocyclus" werden stabile 5- oder 6-gliedrige monocyclische Ringsysteme verstanden, die sowohl gesättigt als auch einfach oder zweifach ungesättigt sein können und neben Kohlenstoffatomen ein oder zwei Heteroatome tragen können, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

10 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Dabei können sowohl Stickstoff- als auch Schwefelheteroatome optional oxidiert sein. Die voranstehend genannten Heterocyclen können über ein Kohlenstoffatom oder über ein Stickstoffatom mit dem restlichen Molekül verknüpft sein. Als Beispiele seien folgende Verbindungen genannt:

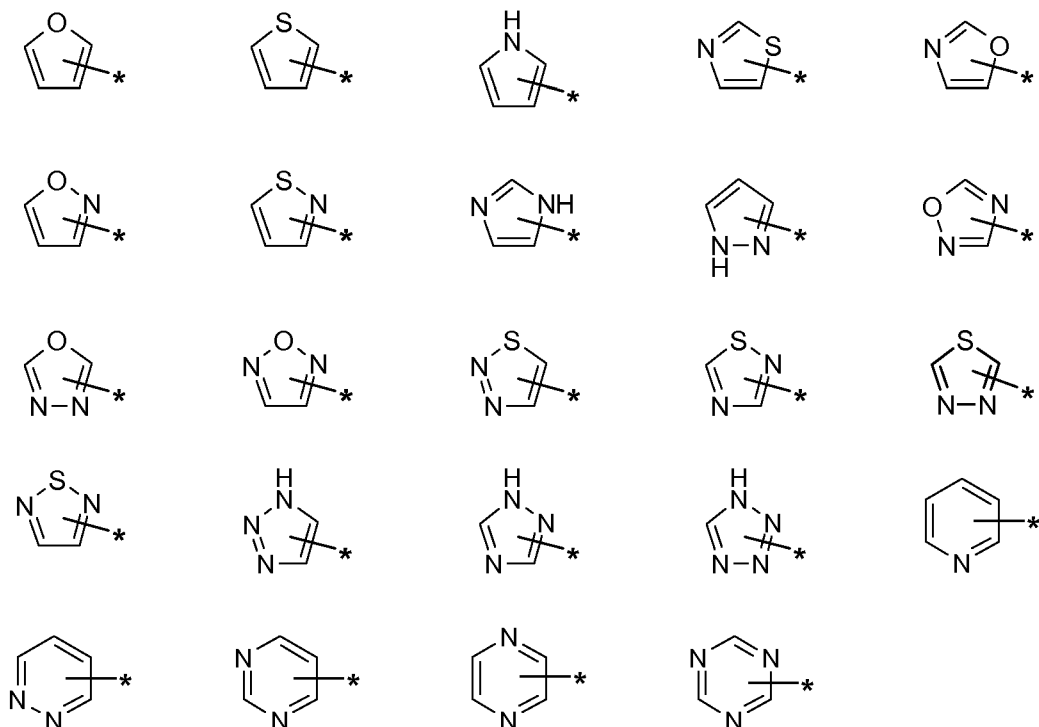


15 "Cyclische Imide" umfassen beispielsweise Succinimid, Maleimid und Phthalimid.

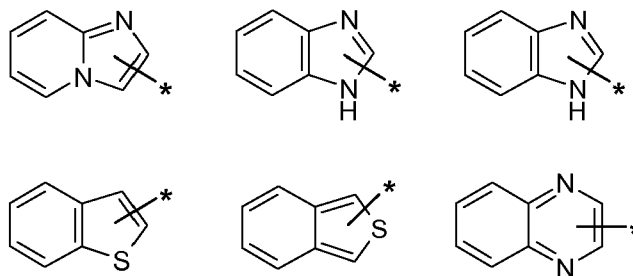
Unter dem Begriff "Aryl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden aromatische Ringsysteme mit 6 oder 10 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl genannt; bevorzugter Arylrest ist Phenyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die Aromaten substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können.

Unter dem Begriff "Heteroaryl" werden fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische Aromaten verstanden, die ein, zwei, drei oder vier Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, enthalten können und zusätzlich so viele konjugierte Doppelbindungen enthalten, dass ein aromatisches System gebildet wird. Diese Heteroaryle können zusätzlich mit einem Phenylring benzo-kondensiert sein, so dass neun- oder zehngliedrige bicyclische Heteroaryle gebildet werden.

15 Als Beispiele für fünf- oder sechsgliedrige Heteroaromaten seien genannt:



Als Beispiele für neun- oder zehngliedrige heterocyclische Aromaten seien genannt:



Soweit nicht anders beschrieben, können die voranstehend genannten Heteroaryle substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Methoxy, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei die Reste gleich oder verschieden sein können. Weiterhin kann ein im Heteroarylrest vorhandenes Stickstoffatom oxidiert sein, wodurch ein N-Oxid entsteht.

Unter dem Begriff "Oxo-Gruppe" wird ein Sauerstoff-Substituent an einem Kohlenstoffatom verstanden, was zur Ausbildung einer Carbonylgruppe -C(O)- führt. Das Einführen einer Oxo-Gruppe als Substituent an einem nichtaromatischen Kohlenstoffatom führt zu einer Umwandlung einer -CH₂-Gruppe in eine -C(O)-Gruppe. Das Einführen einer Oxo-Gruppe an einem aromatischen Kohlenstoffatom führt zur Umwandlung einer -CH-Gruppe in eine -C(O)-Gruppe und kann den Verlust der Aromatizität zur Folge haben.

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

Weiterhin lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, sofern sie geeignete Carbonsäurefunktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in

ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen überführen. Als anorganische Basen kommen hierfür beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonate, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxide in Frage; als organische Amine
5 kommen beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin in Betracht.

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

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

Verbindungen mit einer Kohlenstoff-Doppelbindung können sowohl in der E- als auch Z-Form vorliegen.

20 Falls eine Verbindung in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen kann, so ist die dargestellte Verbindung nicht auf eine tautomere Form beschränkt, sondern umfasst alle tautomeren Formen. Dies gilt insbesondere auch bei stickstoffhaltigen Heteroarylen:

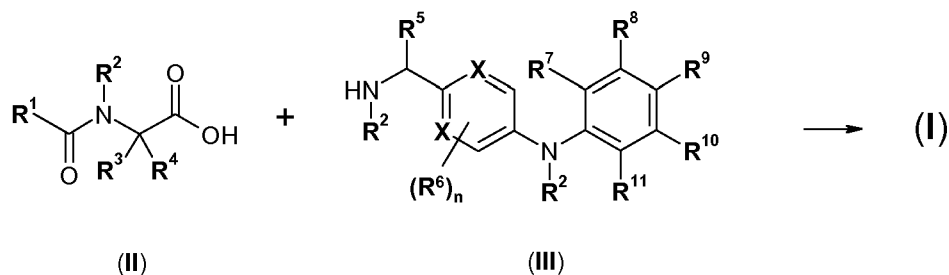


25

HERSTELLVERFAHREN

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

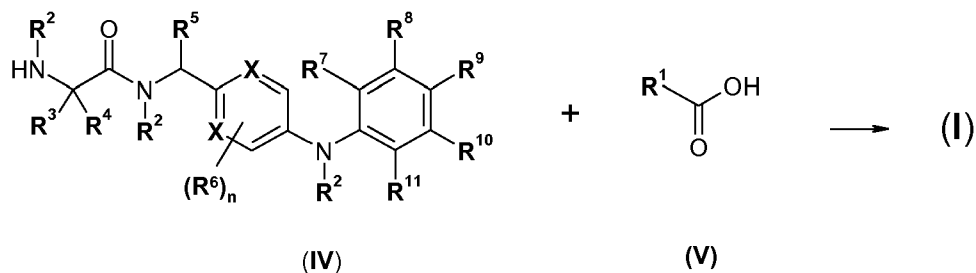
30 (A) Amid-Kupplung:



Die dargestellte Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, mit Aminen der allgemeinen Formel III, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, unter Bildung von Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel I, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann mit herkömmlichen Methoden zur Amidbildung durchgeführt werden.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen durchgeführt. Sofern erforderlich wird zusätzlich eine Hilfsbase wie beispielsweise Diisopropylethylamin (DIPEA, Hünig-Base) eingesetzt.

(B) Amid-Kupplung:



Eine alternative Methode zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I** besteht in der Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel **V**, in der alle
 5 Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, mit Aminen der allgemeinen Formel **IV**, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind.

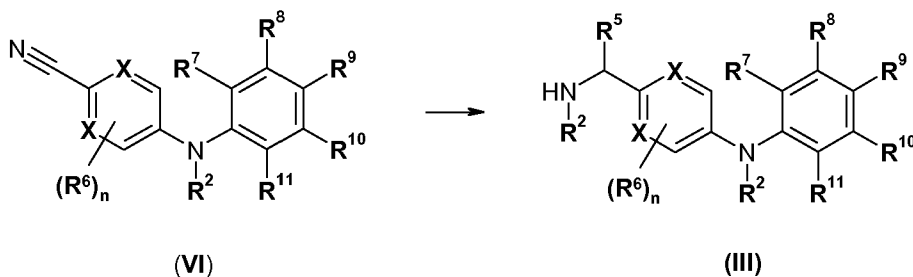
Die Verbindungen der allgemeinen Formel **V** sind entweder käuflich erhältlich oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

10

Weiter ist es möglich, die Carbonsäuren der allgemeinen Formel **V** in Carbonsäurechloride zu überführen und diese anschließend mit Aminen der allgemeinen Formel **IV** umzusetzen. Die Synthese von Carbonsäurechloriden erfolgt nach literaturbekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E5/1).

15

(C) Reduktion der Nitrilgruppe:



Die Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **VI** zu einem Amin der allgemeinen
 20 Formel **III**, in der der Rest **R²** am aminischen Stickstoff Wasserstoff bedeutet und alle übrigen Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, kann unter Standard-Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse mit einem Katalysator wie beispielsweise Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie ammoniakalischem Methanol oder Ethanol oder mit einem Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid in einem Lösungs-

mittel wie Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewissäure wie Aluminiumchlorid, durchgeführt werden.

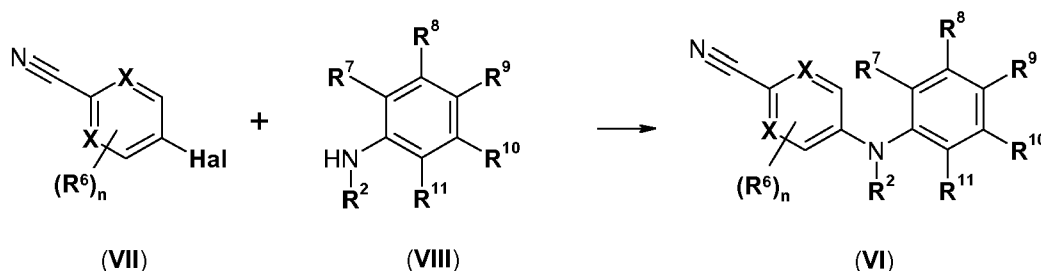
Verbindungen der allgemeinen Formel **III**, in der der Rest **R²** am aminischen Stickstoff nicht Wasserstoff sondern beispielsweise ein Alkylrest bedeutet, lassen sich ebenfalls aus

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel **VI** herstellen. So werden beispielsweise aus der Umsetzung eines Nitrils der allgemeinen Formel **VI** mit einem Alkylgrignard-Reagenz Ketone erhalten, die mittels reduktiver Aminierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel **III** überführt werden können. Die reduktive Aminierung erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise mit einem Reduktionsmittel wie Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dichlormethan gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäure.

Alternativ können die erhaltenen Ketone auch in Oxime überführt werden. Die anschließende Reduktion der Oxime liefert dann Verbindungen der allgemeinen Formel **III**.

15

(D) nucleophile aromatische Substitution oder Übergangsmetall-katalysierte Kupplung:



- Die Reaktion eines Anilins der allgemeinen Formel **VIII**, in der alle Reste wie vorstehend erwähnt definiert sind, mit einem Nitril der allgemeinen Formel **VII**, in der **X**, **R₆** und **n** wie vorstehend erwähnt definiert sind, und **Hal** ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet, erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Natronlauge oder Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von 20°C bis 160°C. Ist das Anilin der allgemeinen Formel **VIII** flüssig, kann die Reaktion auch ohne Lösungsmittel und zusätzlicher Base durchgeführt werden.

Eine alternative Methode zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **VI** stellt die Palladium katalysierte Reaktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **VII**, in dem

Hal Brom oder Chlor bedeutet, mit einem Anilin der allgemeinen Formel **VIII** dar.
Reaktionsbedingungen für diese auch als Buchwald-Hartwig Reaktion bekannten
Umsetzung sind aus der Literatur bekannt.

5 Methodenbeschreibung zur cynoBK1-Rezeptorbindung

CHO -Zellen, die den Cynomolgus B1-Rezeptor exprimieren, werden in „HAM'S F-12
Medium“ kultiviert. Von konfluenten Kulturen wird das Medium entfernt, die Zellen werden
mit PBS-Puffer gewaschen, abgeschabt oder mit Versene abgelöst und durch
Zentrifugieren isoliert. Anschließend werden die Zellen in Suspension homogenisiert, das
10 Homogenat zentrifugiert und resuspendiert. Nach Bestimmung des Proteingehalts werden
200 µl des Homogenats (50 bis 250 µg Protein/Assay) für 60-180 Minuten bei
Raumtemperatur mit 0.5 bis 5.0 nM Kallidin (DesArg10,Leu9), [3,4-Prolyl-3,43H(N)] und
ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 250 µl
inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch GF/B-Glasfaserfilter, die mit
15 Polyethyleneimine (0.3%) vorbehandelt wurden, beendet. Die an das Protein gebundene
Radioaktivität wird mit einem TopCount NXT gemessen. Als nichtspezifische Bindung wird
die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1.0 µM (DesArg10) Kallidin definiert. Die
Analyse der Konzentrations-Bindungskurve kann mit Hilfe einer computergestützten
nichtlinearen Kurvenanpassung erfolgen, um für die Testsubstanz die entsprechenden
20 K_i-Wert zu ermittelt.

Testergebnisse vom cynoBK1-Rezeptorbindungsassay:

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 µmol/L	K _i [nM]
(1)	54	
(2)	100	25
(3)	65	
(4)	109	
(5)	88	
(6)	59	
(7)	100	
(8)	75	
(9)	78	

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(10)	58	
(11)	99	
(12)	78	
(13)	101	
(14)	84	
(15)	99	
(16)	91	
(17)	75	
(18)	67	
(19)	96	
(20)	81	
(21)	68	
(22)	60	
(23)	110	
(24)	107	
(25)	86	
(26)	109	
(27)	104	
(28)	101	0.6
(29)	113	6.2
(30)	111	13
(31)	112	13
(32)	93	200
(33)	110	1.9
(34)	94	>500
(35)	111	70
(36)	113	21
(37)	77	>500
(38)		
(39)	110	5.5
(40)	110	2.9

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(41)	108	2.6
(42)	89	
(43)	94	36
(44)	109	7.0
(45)	104	2
(46)	88	290
(47)	94	39
(48)	71	
(49)	103	365
(50)	115	0.7
(51)	112	38
(52)	63	312
(53)	101	197
(54)	112	3.8
(55)	108	3.3
(56)	99	
(57)	111	77
(58)	109	
(59)	22	
(60)	84	
(61)	97	>500
(62)	60	
(63)	108	118
(64)	109	98
(65)	76	
(66)	81	
(67)	63	
(68)	78	
(69)	42	
(70)	107	
(71)	80	

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(72)	89	416
(74)	56	
(75)	71	
(76)	80	
(77)	96	
(78)	73	
(79)	104	292
(80)	88	
(81)	113	
(82)	107	
(83)	113	9
(84)	104	90
(85)	93	
(86)	108	100
(87)	112	
(88)	80	
(89)	96	
(90)	109	135
(91)	100	
(92)	110	62
(93)	84	
(94)	57	
(95)	86	
(96)	78	
(97)		132
(98)	103	417
(99)	96	
(100)	103	
(102)	105	87
(103)	87	
(104)	54	

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(105)	113	20
(106)	69	
(107)	95	
(108)	101	135
(109)	27	
(110)	33	
(111)	20	
(112)	45	
(113)	7	
(114)	77	>500
(115)	99	>500
(116)	83	>500
(117)	111	2.8
(118)	109	64
(119)	82	375
(120)	113	2.4
(121)	113	2
(122)	113	6.3
(123)	110	8.3
(124)	112	33
(125)	108	12
(126)	103	46
(127)	108	17
(128)	103	84
(129)	107	11
(130)	101	101
(131)	105	33
(132)	98	180
(133)	101	
(134)	101	4.7
(135)	106	15

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(136)	104	42
(138)	107	6.7
(139)	107	2.8
(140)	106	14
(141)	100	7.6
(142)	106	12
(143)	106	12
(144)	97	126
(145)	99	2.8
(146)	107	7.6
(147)	107	4.4
(148)	96	
(149)	100	
(150)	105	37
(151)	107	1.8
(152)	105	3.2
(153)	106	9.7
(154)	101	89
(155)	101	143
(156)	107	8.5
(157)	96	56
(158)	101	115
(159)	91	97
(160)	106	17
(161)	69	>500
(162)	104	17
(163)	87	288
(164)	106	3.4
(165)	101	
(166)	104	45
(167)	104	19

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(168)	90	235
(169)	90	292
(170)	104	35
(171)	97	
(172)	100	9.8
(173)	105	2.7
(174)	99	
(175)	96	63
(176)	100	
(177)	99	
(178)	107	11
(179)	101	
(180)	106	1.6
(181)	99	19
(182)	99	20
(183)	100	21
(184)	99	
(185)	87	
(186)	82	
(187)	100	
(188)	92	43
(189)	96	>500
(190)	91	
(191)	56	
(192)	95	
(193)	101	
(194)	95	
(195)	42	>500
(196)	82	>500
(197)	81	>500
(198)	64	>500

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(200)	92	
(201)		
(202)		
(203)		1.9
(204)		402
(205)		17
(206)		5.1
(207)		84
(208)		6.8
(209)		73
(210)		187
(211)		25
(212)		8
(213)		1.9
(214)		13
(215)		3.5
(216)		7.8
(217)		12
(218)		3.7
(219)		8.9
(220)		15
(221)		13
(222)		68
(223)		75
(224)		6.3
(225)		68
(226)		157
(227)		97
(228)		78
(229)		27
(230)		6.1

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(231)		4.2
(232)		5.6
(233)		10
(234)		105
(235)		489
(236)		8.2
(237)		151
(238)		6.6
(239)		182
(240)		506
(241)		68
(242)		15
(243)		28
(244)		8.4
(245)		18
(246)		21
(247)		3.9
(248)		276
(249)		518
(250)		175
(251)		14
(252)		120
(253)		49
(254)		257
(255)		15
(256)		72
(257)		17
(258)		37
(259)		394
(260)		43
(261)		456

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(262)		37
(263)		485
(264)		60
(265)		75
(266)		78
(267)		5.5
(268)		281
(269)		47
(270)		51
(271)		17
(272)		35
(273)		141
(274)		4.0
(275)		405
(276)		17
(277)		10
(278)		16
(279)		5.5
(280)		25
(281)		21
(282)		7.9
(283)		1.3
(284)		5.1
(285)		27
(286)		36
(287)		11
(288)		9.1
(289)		21
(290)		46
(291)		40
(292)		7.2

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(293)		65
(294)		1.2
(295)		31
(296)		28
(297)		59
(298)		0.7
(299)		222
(300)		45
(301)		1.1
(302)		42
(303)		82
(304)		135
(305)		76
(306)		2.0
(307)		54
(308)		427
(309)		184
(310)		39
(311)		349
(312)		57
(313)		95
(314)		15
(315)		40
(316)		57
(317)		30
(318)		316
(319)		58
(320)		19
(321)		57
(322)		12
(323)		69

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(324)		22
(325)		374
(326)		504
(327)		89
(328)		33
(329)		24
(330)		35
(331)		66
(332)		41
(333)		89
(334)		20
(335)		28
(336)		567
(337)		312
(338)		27
(339)		49
(340)		28
(341)		69
(342)		50
(343)		7.2
(344)		1.9
(345)		17
(346)		48
(347)		12
(348)		31
(349)		648
(350)		43
(351)		24
(352)		59
(353)		52
(354)		27

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 μ mol/L	K _i [nM]
(355)		433
(356)		22
(357)		44
(358)		37
(359)		125
(360)		2.5
(361)		10
(362)		101
(363)		45
(364)		77
(365)		376
(366)		33
(367)		508
(368)		42
(369)		37
(370)		1.4
(371)		6.1
(372)		24
(373)		95
(374)		5.5
(375)		48
(376)		61
(377)		45
(378)		4.6
(379)		5.5
(380)		6.5
(381)		93
(382)		6.8
(383)		225
(384)		21
(385)		9.4

Beispiel Nr.	%Inhibierung bei 10 $\mu\text{mol/L}$	K_i [nM]
(386)		15
(387)		10
(388)		386
(389)		15
(390)		7.3
(391)		9.3
(392)		11
(393)		
(394)		
(395)		37
(396)		6.6

INDIKATIONEN

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Krankheiten und Krankheitssymptomen, die wenigstens teilweise durch die Stimulierung von Bradykinin-B1-Rezeptoren hervorgerufen werden, oder in denen eine Antagonisierung des Bradykinin-1 Rezeptors eine Symptomverbesserung bewirken kann.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung eignen sich die Substanzen zur Behandlung

(a) von **akuten Schmerzen**, wie beispielsweise Zahnschmerzen, peri- und postoperativen Schmerzen, traumatischen Schmerzen, Muskelschmerzen, Verbrennungsschmerzen, Schmerzen bei Sonnenbrand, Trigeminusneuralgie, Schmerzen bei Koliken, sowie bei Spasmen des Magen-Darm-Trakts oder des Uterus;

(b) von **Eingeweideschmerzen**, wie beispielsweise chronischen Beckenschmerzen, gynäkologischen Schmerzen, Schmerzen vor und während der Menstruation, Schmerzen

bei Pankreatitis, bei peptischen Ulzera, bei interstitieller Zystitis, bei Nierenkolik, Cholecystitis, Prostatitis, bei Angina pectoris, Schmerzen bei Kolon irritabile, bei nicht-ulzeröser Dyspepsie und bei Gastritis, Prostatitis, nicht-kardialen Thoraxschmerzen und Schmerzen bei myokardialer Ischämie und Herzinfarkt;

- 5 (c) von **neuropathischen Schmerzen**, wie beispielsweise schmerzhaften Polyneuropathien, Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, AIDS-assoziierten neuropathischen Schmerzen, bei nicht-herpes-assoziiierter Neuralgie, bei Post-zoster Neuralgie, bei Nervenverletzungen, bei Schädel-Hirn-Trauma, Schmerzen bei Nervenschädigungen infolge von Toxinen oder Chemotherapie, Phantomschmerzen,
- 10 Schmerzen bei multipler Sklerose, bei Nervenwurzelabriß und schmerzhaften traumatisch bedingten Einzelnervenschädigungen, sowie zentralem Schmerz wie z.B. nach Schlaganfall, Rückenmarksverletzungen oder Tumoren;
- (d) von **entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen** im Zusammenhang mit Erkrankungen wie beispielsweise Osteoarthritis, rheumatoider
- 15 Arthritis, rheumatischem Fieber, Tendo-Synovitis, Bursitis, Sehnenentzündungen, Gicht und Gicht-Arthritis, traumatische Arthritiden, Vulvodynie, Schädigungen und Erkrankungen der Muskeln und Faszien, juveniler Arthritis, Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Myositiden, Zahnerkrankungen, Influenza und anderen Virusinfektionen wie Erkältungen, systemischer Lupus erythematodes oder Schmerzen bei Verbrennungen;
- 20 (e) von **Tumorschmerzen** im Zusammenhang mit Krebserkrankungen, wie beispielsweise lymphatischer oder myeloischer Leukämie, Hodgkin Erkrankung, Non-Hodgkin Lymphomen, Lymphogranulomatose, Lymphosarkomen, soliden malignen Tumoren und ausgedehnten Metastasen;
- (f) von **Kopfschmerz-Erkrankungen** unterschiedlicher Ursache, wie beispielsweise
- 25 Cluster-Kopfschmerz, Migräne (mit oder ohne Aura) und Spannungskopfschmerz;
- (g) von Schmerzzuständen gemischter Ursache, wie beispielsweise chronische Rückenschmerzen, einschließlich Lumbago, oder Fibromyalgie.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen zur Behandlung

- 30 (h) von entzündlichen Erkrankungen oder Entzündungserscheinungen bei Sonnenbrand und Verbrennungen, von Zahnfleischentzündungen, Ödemen nach Traumata durch Verbrennungen, Hirnödemen und Angioödemen, Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Pankreatitis, Nephritis, Zystitis (interstitielle Zystitis), Uveitis; entzündlichen Erkrankungen der Haut

- (wie z.B. Psoriasis und Ekzeme), vaskulären Bindegewebserkrankungen, Zerrungen und Frakturen, sowie muskuloskeletale Erkrankungen mit Entzündungserscheinungen wie akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia Rheumatica, reaktive Arthritiden, Rheumatoide Arthritis, Spondylarthritiden, aber auch Oseoarthritis, sowie entzündliche
- 5 Bindegewebserkrankungen anderer Genese, und Kollagenosen jeglicher Genese wie systemischer Lupus Erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis, dermatomyositis, Sjögren Syndrom, Morbus Still oder Felty Syndrom;
- (i) von entzündlichen Veränderungen im Zusammenhang mit Erkrankungen der Atemwege wie Asthma bronchiale, einschließlich allergischem Asthma (atopisch und
- 10 nicht-atopisch) sowie Bronchospasmen bei Anstrengung, beruflich-bedingtem Asthma, viraler oder bakterieller Exazerbation einer bestehenden Asthma-Erkrankung und anderen nicht-allergisch bedingten asthmatischen Erkrankungen;
- (j) von chronischer Bronchitis sowie chronisch obstruktiver Lungen-Erkrankung (COPD) einschließlich Lungenemphysem, virale oder bakterielle Exazerbation von
- 15 chronischer Bronchitis oder chronisch obstruktiver Bronchitis, akutem Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), Bronchitis, Lungenentzündung, allergischer Rhinitis (saisonal und ganzjährig), vasomotorischer Rhinitis und Staublungen-Erkrankungen wie Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Siderose, Silikose, Tabakose, Byssinose, exogen allergische Alveolitiden, Lungenfibrose, Bronchiektasien, Lungenerkrankungen bei
- 20 alpha1-Antritypsinmangel und Husten;
- (k) von Diabetes Mellitus und dessen Folgen (wie beispielsweise diabetische Vaskulopathie, diabetische Neuropathie, diabetische Retinopathie) und von diabetischen Symptomen bei Insulitis (beispielsweise Hyperglycämie, Diurese, Proteinurie und erhöhte renale Nitrit- und Kallikrein-Exkretion);
- 25 (l) von Sepsis und septischem Schock nach bakteriellen Infektionen oder nach Trauma;
- (m) von Juckreiz (Pruritus) verursachenden Syndromen und allergischen Hautreaktionen;
- (n) von Verletzungen des Zentralnervensystems;
- 30 (o) von Wunden und Gewebeschädigungen;
- (p) von benigner Prostata-Hyperplasie und hyperaktiver Blase;
- (q) von vaskulären Erkrankungen wie Panarteriitis nodosa, Polyarthrititis nodosa, Periarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Wegnersche Granulomatose, Riesenzellarthritis, Arteriosklerose, Erythema nodosum;

- (r) von Störungen der Motilität oder Spasmen von respiratorischen, genito-urinalen, gastro-intestinalen inclusive biliärer, oder vaskulären Strukturen und Organen;
- (s) von post-operativem Fieber;
- (t) zur Behandlung und Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie
- 5 beispielsweise Bluthochdruck und verwandte Erkrankungen;
- (u) zur Behandlung und Vorbeugung von Krebs und verwandten Erkrankungen;
- (v) zur Behandlung und Vorbeugung von psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen;
- (w) zur Behandlung und Vorbeugung von Harninkontinenz und verwandten
- 10 Erkrankungen;
- (x) zur Behandlung und Vorbeugung von krankhaftem Übergewicht und verwandten Erkrankungen;
- (y) zur Behandlung und Vorbeugung von Artherosklerose und verwandten Erkrankungen; und
- 15 (z) zur Behandlung und Vorbeugung von Epilepsie.

Die Substanzen eignen sich zur kausalen Behandlung im Sinne einer Verlangsamung oder Unterbrechung des Voranschreitens chronisch progredienter Erkrankungen, insbesondere von Osteoarthritis, Rheumatoider Arthritis und Spondylarthritiden.

20

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der eingangs erwähnten allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für eine therapeutische Anwendung in den voranstehend genannten Indikationen.

25

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Osteoarthritis, Rheumatoider Arthritis oder COPD eingesetzt.

Unter dem Ausdruck "Behandlung" oder "Therapie" ist eine therapeutische Behandlung

30 von Patienten mit manifester, akuter oder chronischer Indikation zu verstehen, wobei einerseits die symptomatische (palliative) Behandlung zur Linderung der Krankheits-symptome und andererseits die kausale oder kurative Behandlung der Indikation mit dem Ziel, den pathologischen Zustand zu beenden, den Schweregrad des pathologischen

Zustands zu vermindern oder die Progression des pathologischen Zustands zu verzögern, abhängig von der Art oder Schwere der Indikation, eingeschlossen sind.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer
5 Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen, Kopfschmerz-Erkrankungen und Schmerzzuständen gemischter Ursache sowie weiterer der voranstehend genannten Erkrankungen. Dabei ist die
10 Verwendung dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon an einen Patienten beinhaltet, der einer solchen Behandlung bedarf.

Unter dem Begriff "Patient" wird vorzugsweise ein Mensch verstanden.

15 Neben der Eignung als Humantherapeutika, sind diese Substanzen auch nützlich in der veterinärmedizinischen Therapie von Haustieren, exotischen Tieren und Nutztieren.

KOMBINATIONEN

20 Zur Behandlung von Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit belebenden Stoffen wie Koffein oder anderen schmerzlindernden Wirkstoffen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Schmerzen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen
25 Verbindungen kombiniert werden.

Für eine Kombinationstherapie kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

30 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), wie beispielsweise Propionsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Alminoprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen und Tiaprofensäure; Essigsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Indomethacin, Acemetacin, Alcofenac, Isoxepac, Sulindac und

Tolmetin; Fenaminsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure und Tolfenaminsäure; Biphenyl-Carboxylsäure-Derivate; Oxicame, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Meloxicam, Piroxicam und Tenoxicam; Salicylsäure-Derivate, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Acetylsalicylsäure und Sulfasalazin; Pyrazolone, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Apazon und Feprazon); Coxibe, die ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Celecoxib und Etoricoxib.

Opiat Rezeptor Agonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus wie Morphin, Darvon, Tramadol und Buprenorphin.

Cannabinoid Agonisten, wie beispielsweise GW-1000.

Natriumkanalblocker, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Carbamazepin, Mexiletin, Pregabalin, Tectin und Ralfinamide.

N-Typ Calciumkanalblocker, wie beispielsweise Ziconotid.

Serotonerge und noradrenerge Modulatoren, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Duloxetine und Amitriptylin.

Corticosteroide, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Betamethason, Budesonid, Cortison, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon.

Histamin H1-Rezeptorantagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Brompheniramin, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Tripolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin, Tripelennamin, Hydroxyzin, Promethazin, Trimeprazin, Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Pyrilamin, Loratadin, Cetirizin, Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin.

Leukotrien Antagonisten und 5-Lipoxygenasehemmer, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast und Zileuton.

Lokalanästhetika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Ambroxol und Lidocain.

5 TRPV1 Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus AZD-1386, JTS-653 und PHE-377.

Nikotinrezeptor Agonisten, wie beispielsweise A-366833.

10 P2X3-Rezeptor Antagonisten, wie beispielsweise A-317491.

anti-NGF Antikörper und NGF Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus JNJ-42160443 und PPH 207.

15 NK1 und NK2 Antagonisten, wie beispielsweise CP-728663.

NMDA Antagonisten, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus CNS-5161, AZ-756 und V-3381.

20 Kaliumkanal Modulatoren, wie beispielsweise CL-888.

GABA Modulatoren, wie beispielsweise Baclofen.

25 Anti-Migräne Therapeutika, die beispielsweise ausgewählt sein können aus der Gruppe bestehend aus Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan und Eletriptan.

Zur Behandlung von einer oder mehrerer der voranstehend genannten Atemwegserkrankungen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Atemwegserkrankungen geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden.

30

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Bevorzugt gelangen

hierbei solche Wirkstoffe zur Anwendung, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, weiteren PDE4-Inhibitoren, LTD4-Rezeptor (CysLT1, CysLT2, CysLT3) Antagonisten, Inhibitoren von MAP Kinasen wie zum Beispiel p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 oder SAP, LTB4-Rezeptor (BLT1, BLT2) Antagonisten, EGFR-Hemmern, H1-Rezeptor Antagonisten, Antihistaminika, H4-Rezeptor Antagonisten, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren CXCR1 und/ oder CXCR2 Rezeptor Antagonisten und Substanzen gegen Husten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Form von Zwei- oder Dreifachkombinationen davon eingesetzt werden, wie beispielsweise Kombinationen von Verbindungen der Formel I mit ein oder zwei Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus

- Betamimetika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, EGFR-Hemmer und LTD4-Antagonisten,
- Anticholinergika, Betamimetika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, EGFR-Hemmern und LTD4-Antagonisten,
- PDE4-Inhibitoren, Corticosteroiden, EGFR-Hemmern und LTD4-Antagonisten,
- EGFR-Hemmern, PDE4-inhibitoren und LTD4-Antagonisten,
- EGFR-Hemmern und LTD4-Antagonisten,
- CCR3-Inhibitoren, iNOS-Inhibitoren (inducible nitric oxide synthase-Inhibitoren), (6R)-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (im folgenden "BH4" genannt) und dessen Derivate, die in der WO 2006/120176 genannt sind, und SYK-Inhibitoren (spleen tyrosine kinase-Inhibitoren),
- Anticholinergika, Betamimetika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren und MRP4-Inhibitoren.

Auch die Kombinationen dreier Wirkstoffe je einer der oben genannten Verbindungsklassen ist Bestandteil der Erfindung.

Als **Betamimetika** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Arformoterol, Carmoterol, Formoterol, Indacaterol, Salmeterol, Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoetharin, Isoprenalin, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Milveterol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmefamol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutalin, Tiaramid, Tolubuterol und Zinterol oder

- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 5 • 8-{2-[2-(3,5-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[2-(4-Fluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 10 • N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- 15 • N-(5-{2-[3-(4,4-Diethyl-6-methoxy-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- N-(5-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-4,4-dipropyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-2-hydroxy-phenyl)-methansulfonamid,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 20 • 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- 25 • 8-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on,
- N-[2-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamid
- 8-Hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-chinolin-2-on,
- 30 • 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-chinolin-2-on,

- 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on,
- [3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff,
- 5 • 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-Dichlor-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol,
- 3-(4-{6-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfonamid,
- 3-(3-{7-[(2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamid,
- 10 • 4-((1R)-2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol,
- *N*-1-Adamantanyl-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]ethyl)amino)propyl]phenyl}acetamid,
- 15 • (1R)-5-{2-[6-(2,2-Difluor-2-phenyl-ethoxy)-hexylamino]-1-hydroxy-ethyl}-8-hydroxy-1H-chinolin-2-on
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 20 • (R,S)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluor-4-phenylbutoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 25 • (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxy-ethyl)-8-hydroxy-chinolin-2(1H)-on,
- (R,S)-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methylphenyl)ethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 4-(1R)-2-{[6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 30 • (R,S)-2-(Hydroxymethyl)-4-(1-hydroxy-2-{[4,4,5I5-tetrafluor-6-(3-phenylpropoxy)-hexyl]amino}ethyl)phenol,

- (R,S)-[5-(2-{{6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxy-phenyl]formamid,
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromophenyl)-2,2-difluoroethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 5 • (R, S)-N-[3-(1,1 -Difluor-2-{{6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-ethyl}amino)hexyl}oxy)ethyl)phenyl]-harnstoff,
- 3-[3-(1,1-Difluor-2-{{6-({2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethyl}-amino)hexyl}oxy)ethyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dion,
- (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Difluor-2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]hexyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol,
- 10 • 5-((1R)-2-{{6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)hexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-chinolin-2(1H)-on,
- 4-((1R)-2-{{4,4-Difluor-6-(4-phenylbutoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- 15 • (R,S)-4-(2-{{6-(3,3-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl}amino}-1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- (R,S)-(2-{{6-(2,2-Difluor-2-phenylethoxy)-4,4-difluorohexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol,
- (R,S)-4-(2-{{6-(2,2-Difluor-3-phenylpropoxy)hexyl}amino}-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxyl-methyl)phenol,
- 20 • 3-[2-(3-Chlor-phenyl)-ethoxy]-N-(2-diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-propionamid,
- N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-{2-[2-(4-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-7-yl)-ethylamino]-ethyl}-3-(2-naphthalen-1-yl-ethoxy)-propionamid,
- 25 • 7-[2-(2-{3-[2-(2-Chlor-phenyl)-ethylamino]-propylsulfanyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-benzothiazol-2-on,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate.

30 Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat,

Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- Als **Anticholinergika** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Acridiniumsalze, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trospiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin, (3R)-1-Phenethyl-3-(9H-xanthen-9-carbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-Salze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen X⁻ können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt. Weitere Anticholinergika können ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus
- 2,2-Diphenylpropionsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid,
 - 20 • 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid,
 - 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
 - 4,4'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 25 • 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
 - 3,3'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid,
 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 30 • 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
 - 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
 - 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester-Methobromid,
 - 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,

- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 5 • 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 10 • 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid,
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, und
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid.

15

Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X⁻ genannten Bedeutungen haben kann.

20

- Als **Corticosteroide** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison,
- 25 Rofleponid, Triamcinolon und Tipredane oder Pregna-1,4-dien-3,20-dion, 6-Fluor-11-hydroxy-16,17-[(1-methylethyliden)-bis(oxy)]-21-[[4-[(nitrooxy)methyl]benzoyl]oxy]-, (6-
alpha,11-beta,16-alpha)-(9Cl) (NCX-1024)
- 16,17-Butylidendioxy-6,9-difluor-11-hydroxy-17-(methylthio)androst-4-en-3-on (RPR-106541),
 - 30 • 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure-(S)-fluormethylester,
 - 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbo-
thionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester, und

- 6- α ,9- α -Difluor-11- β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetramethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-cyanomethylester,

5 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder
 10 Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als **PDE4-Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin,
 15 Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Apremilast, Arofyllin, Atizoram, Oglemilast und Tetomilast oder

- 5-[(N-(2,5-Dichlor-3-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-chinolin (D-4418),
- N-(3,5-Dichlor-1-oxido-4-pyridinyl)-carboxamid]-8-methoxy-2-(trifluormethyl)-chinolin (D-4396 (Sch-351591)), N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]glyoxylsäureamid (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-Fluorphenyl)methyl]-N-methyl-
 20 2-(trifluormethyl)-9H-purin-6-amin (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(Cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-2-phenylethyl]-pyridin (CDP-840),
- N-[(3R)-3,4,6,7-Tetrahydro-9-methyl-4-oxo-1-phenylpyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-yl]-4-pyridincarboxamid (PD-168787),
- 25 • 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-1-(2-methoxyethyl)-2(1H)-pyridinon (T-440),
- 2-[4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-1-naphthalenyl]-2-pyridinyl]-4-(3-pyridinyl)-1(2H)-phthalazinon (T-2585),
- (3-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxybenzyl)-6-ethylamino-8-isopropyl-3H-purin (V-11294A),
- 30 • beta-[3-(Cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamid (CDC-801),
- Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazin-6(5H)-on, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl- (D-22888)

- 5-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-3-[(3-methylphenyl)methyl]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712),
- 4-[1-[3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl]-2-(3-methyl-1-oxido-4-pyridinyl)ethyl]-alpha,alpha-bis(trifluoromethyl)-Benzenemethanol (L-826141),
- 5 • N-(3,5-Dichlor-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid,
- (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s]-[1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid,
- (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon,
- 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]-benzyl)-2-pyrrolidon,
- 10 • cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure],
- 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)-cyclohexan-1-on,
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol],
- 15 • (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate,
- (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate,
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]pyridin und
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo-
- 20 [4,3-a]pyridin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe

25 bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **EGFR-Hemmer** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur

30 Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, Gefitinib, Canertinib und Erlotinib oder

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 • 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)-amino]-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin,
- 15 • 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]-methyl}-furan-2-yl)chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-20 7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-30 6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-
- 10 chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-
- 25 1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 • 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 25 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 30 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 • 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
- 10 chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin ;
- [4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(homomorpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
- 15 amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 20 • 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, und
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxy-
- 25 carbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze

30 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als **LTD4-Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast und Zafirlukast, oder (E)-8-[2-[4-(4-

- 5 Fluorphenyl)butoxy]phenyl]ethenyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-on (MEN-91507),
- 4-[6-Acetyl-3-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenylthio)propoxy]-2-propylphenoxy]-buttersäure (MN-001),
 - 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluor-2-chinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)-thio)methylcyclopropan-essigsäure,
 - 10 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure und
 - [2-[[2-(4-*tert*-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure,

15 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, 20 Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Rezeptor Antagonisten gegebenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

25

Als **Histamin H1 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, 30 Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Olopatadine, Desloratidin und Meclozin, gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid,

Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- 5 Als **Histamin H4 Rezeptor Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung wie beispielsweise (5-Chlor-1H-indol-2-yl)-(4-methyl-1-piperazinyl)-Methanon (JNJ-7777120), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt
- 10 sind Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat

- 15 Als **MAP Kinase Inhibitoren** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- Bentamapimod (AS-602801)
- Doramapimod,
- 5-Carbamoylindole (SD-169),
- 20 • 6-[(Aminocarbonyl)(2,6-difluorphenyl)amino]-2-(2,4-difluorphenyl)-3-pyridincarboxamid (VX-702),
- alpha-[2-[[2-(3-Pyridinyl)ethyl]amino]-4-pyrimidinyl]-2-benzothiazoleacetonitril (AS-601245),
- 9,12-Epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-10-
- 25 Carboxylsäure (CEP-1347), und
- 4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(1-methyl-4-piperidinyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrimidin (SC-409),

- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder
- 30 Hydrate.

Als **Neurokinin (NK1 oder NK2) Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe

bestehend aus: Saredutant, Nepadutant und Figopitant, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- 5 Als **Substanzen gegen Husten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hydrocodone, Caramiphen, Carbetapentane und Dextramethorphan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

10

Als Substanzen bevorzugter **CXCR1 oder CXCR2 Antagonisten** gelangen erfindungsgemäß vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, wie z.B. 3-[[3-[(Dimethylamino)-carbonyl]-2-hydroxyphenyl]amino]-4-[[[(R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propyl]amino]cyclobut-3-en-1,2-dion (SCH-527123),

- 15 gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Prodrugs, Solvate oder Hydrate.

- Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei
20 intravenöser Gabe zweckmäßigerweise 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral verabreicht werden, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-
25 formulierungen geeignet sind. Sie können gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten
30 Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel Massenspektren und/oder ¹H-NMR-Spektren vor. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei Ammoniak beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von Ammoniak in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

- 10 Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35 bis 70 µm) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63 bis 200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- | | | |
|----|----------------|---|
| 15 | DC | Dünnschichtchromatogramm |
| | DIPEA | Diisopropylethylamin |
| | DMA | <i>N,N</i> -Dimethylacetamid |
| | DMAP | 4-Dimethylaminopyridin |
| | DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| 20 | DMSO | Dimethylsulfoxid |
| | HATU | <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorphosphat |
| | RP | Reverse Phase |
| | R _t | Retentionszeit |
| | <i>tert</i> | tertiär |
| 25 | TBTU | 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat |
| | TEA | Triethylamin |
| | THF | Tetrahydrofuran |

Folgende analytische HPLC-Methoden wurden verwendet:

30

Methode 1: Säule: Interchim Strategy C18, 5 µm, 4.6 x 50 mm
Detektion: 220 – 320 nm
Fließmittel A: Wasser / 0.1% Essigsäure
Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	3.0
0.3	95.0	5.0	3.0
2.0	2.0	98.0	3.0
2.4	2.0	98.0	3.0
2.45	95.0	5.0	3.0
2.8	95.0	5.0	3.0

Methode 2: Säule: Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure

5

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ameisensäure

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	90.0	10.0	1.6

Methode 3: Säule: YMC-Pack ODS-AQ, 3 μ M, 4.6 x 75 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

10

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
2.0	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

Methode 4: Säule: Zorbax Stable Bond C18, 1.8 μ M, 3 x 30 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

15

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
1.0	10.0	90.0	1.6
2.5	10.0	90.0	1.6
2.75	95.0	5.0	1.6

Methode 5: Säule: Sunfire C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm

Detektion: 180 – 820 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

5

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 40°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
2.5	0.0	100.0	1.5
2.6	95.0	5.0	1.5

Methode 6: Säule: Sunfire C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm

10

Detektion: 180 – 820 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 40°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
3.0	0.0	100.0	1.5
3.4	95.0	5.0	1.5

15

Methode 7: Säule: YMC-Pack ODS-AQ, 3 μ M, 4.6 x 75 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.50	90.0	10.0	1.6

Methode 8: Säule: Zorbax Stable Bond C18, 1.8 μ M, 3 x 30 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

5

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
2.00	50.0	50.0	1.6
2.25	10.0	90.0	1.6
2.50	10.0	90.0	1.6
2.75	95.0	5.0	1.6

Methode 9: Säule: Zorbax Stable Bond C18, 1.8 μ M, 3 x 30 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

10

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
2.25	10.0	90.0	1.6
2.50	10.0	90.0	1.6
2.75	95.0	5.0	1.6

Methode 10: Säule: Zorbax Stable Bond C18, 3.5 μ M, 4.6 x 75 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

15

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
-------------	----	----	---------------------

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.50	90.0	10.0	1.6

Methode 11: Säule: X Terra C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm

Detektion: 180 – 820 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

5

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure

Temperatur: 40°C

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
3.0	0.0	100.0	1.5
3.4	95.0	5.0	1.5

Methode 12: Säule: Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 mm

10

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ameisensäure

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	95.0	5.0	1.6

Methode 13: Säule: Merck Cromolith SpeedROD RP-18e, 4.6 x 50 mm

15

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Ameisensäure

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Ameisensäure

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
-------------	----	----	---------------------

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.5
4.5	10.0	90.0	1.5
5.0	10.0	90.0	1.5
5.5	95.0	5.0	1.5

Methode 14: Säule: Zorbax Stable Bond C18, 3.5 μ M, 4.6 x 75 mm

Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure

Fließmittel B: Acetonitril

5

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
2.0	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

Folgende präparative Methoden wurden für die Umkehrphasen-Chromatographie verwendet:

10 Methode 1: Säule: Atlantis C18, 5 μ M, 100 x 30 mm

Detektion: 210 – 500 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	5
0.5	95.0	5.0	50
8.0	5.0	95.0	50
9.0	5.0	95.0	50
9.5	95.0	5.0	50
10.0	95.0	5.0	50
10.1	95.0	5.0	5

15

Methode 2: Säule: Varian Pursuit 5 μ M, 50 x 200 mm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure
 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	180
1.15	95.0	5.0	180
12.4	2.0	98.0	180
14.0	2.0	98.0	180
15.3	95.0	5.0	180
15.3	95.0	5.5	180

5

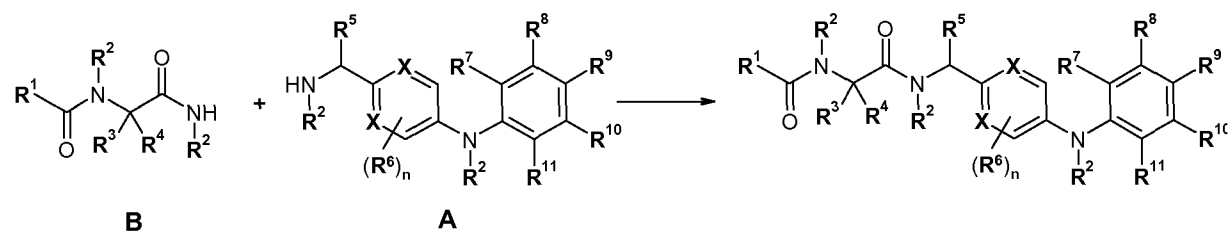
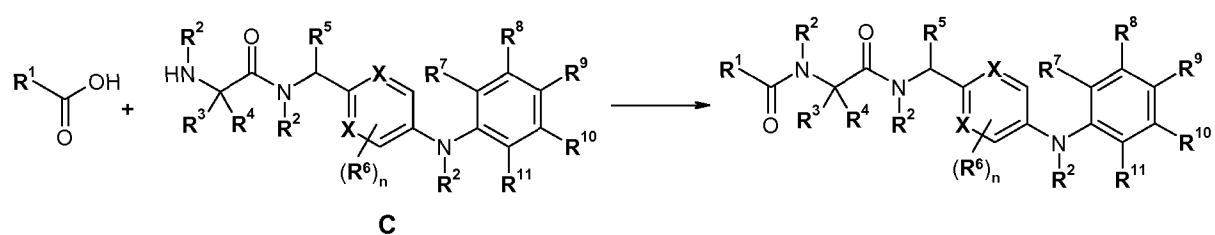
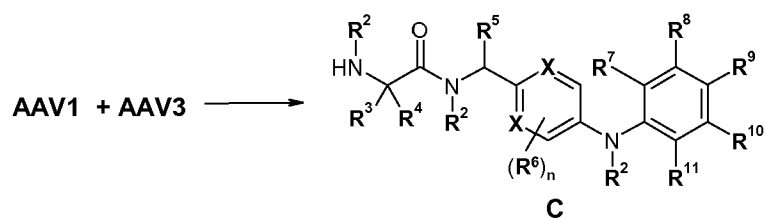
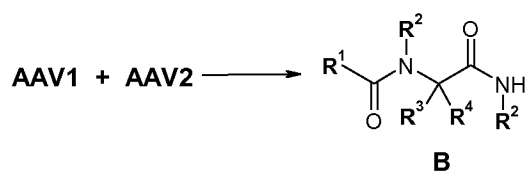
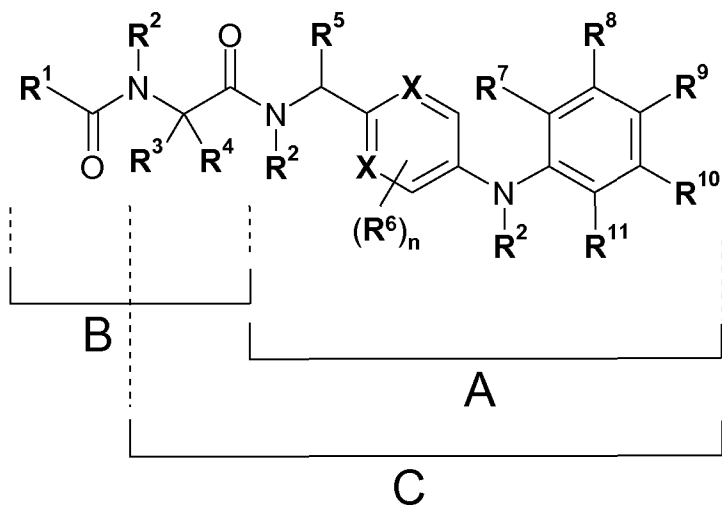
Methode 3: Säule: YMC-Pack ODS-AQ 5 μ M, 30 x 100 mm
 Fließmittel A: Wasser / 0.15% Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	50
2.0	95.0	5.0	50
6.0	10.0	90.0	50
12.0	10.0	90.0	50
13	90.0	10.0	50

10

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel **I** können aus den folgenden Intermediaten **A**, **B** und **C** hergestellt werden:



Eine Lösung der Carbonsäure-Komponente (1 Mol-Äquivalent), Triethylamin (2.5 Mol-Äquivalente) und TBTU (1.1 Mol-Äquivalente) in THF wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Amin-Komponente (1.1 Mol-Äquivalent als Hydrochlorid) hinzugegeben und über Nacht weiter gerührt. Danach wurde das Gemisch
5 eingedampft, mit Wasser versetzt, mit verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Mittels Säulenchromatographie (entweder Kieselgel oder Reversed Phase Chromatographie) wurde das Produkt isoliert und gereinigt.

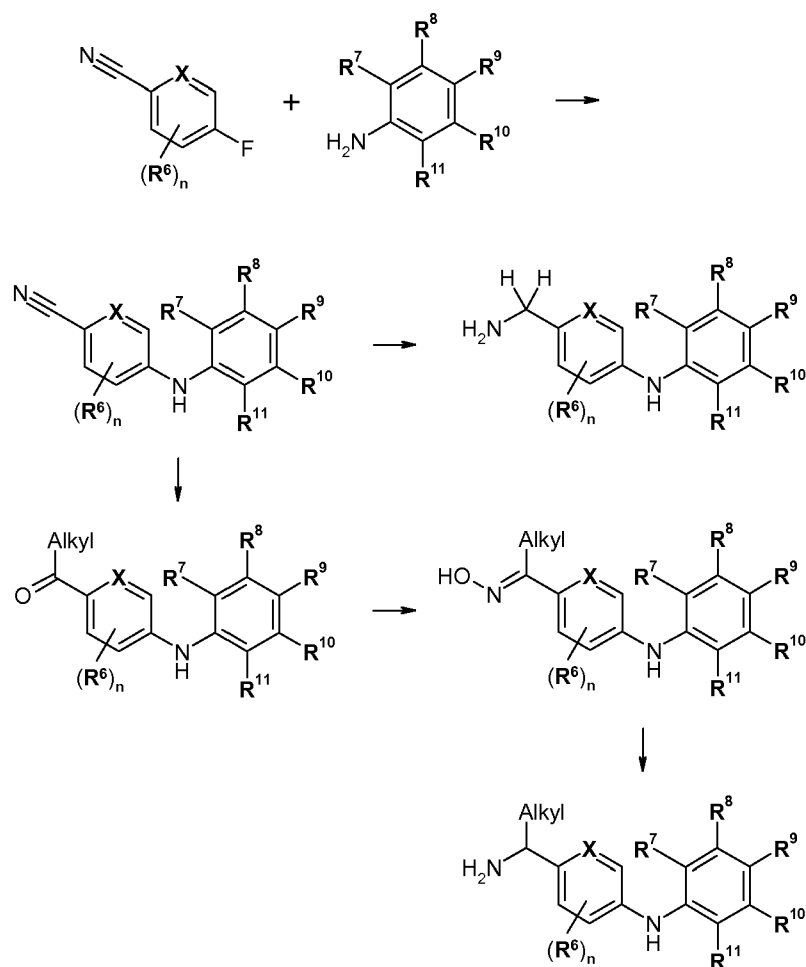
10 **AAV 2:**Ester-Hydrolyse

Zu einer Lösung des Esters (1 Mol-Äquivalent) in Methanol wurde 2N Natronlauge (2 Mol-Äquivalente) gegeben und das Gemisch 1 bis 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit Essigsäure angesäuert und das Gemisch im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde üblicherweise durch
15 Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

AAV 3:Abspaltung der *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe

Eine Lösung der *tert*-Butoxycarbonyl-Aminoverbindung (1 Mol-Äquivalent) in Dichlormethan wurde mit Trifluoressigsäure (3 bis 10 Mol-Äquivalente) versetzt und bei
20 Raumtemperatur gerührt, bis die Schutzgruppe vollständig abgespalten war. Das Reaktionsgemisch wurde dann bis zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

AAV 4:Herstellung der Intermediate A



Eine Lösung der Anilin-Komponente (1 Mol-Äquivalent) und einer starken Base wie z.B. Kalium-*tert*-butylat (1 Mol-Äquivalent) in DMSO wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit der 4-Fluor-benzonitril-Komponente (1 Mol-Äquivalent) versetzt und weiter über Nacht bei ca. 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch über Alox 5 filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Die Nitrilgruppe des so erhaltenen Diphenylamin-Zwischenprodukts wurde anschließend unter Zusatz von Raney-Nickel bei 55°C und 3 bar Wasserstoffüberdruck zur Aminomethylgruppe reduziert und das erhaltene Produkt chromatographisch gereinigt. 10 Zur Herstellung der Intermediate **A** mit α -Alkylbenzylgruppe (z.B. A1, A4, A5) wurde das Nitril-Derivat (1 Mol-Äquivalent) in Diethylether gelöst und bei 0 bis 5°C unter Rühren zu einer Lösung von Alkylmagnesiumbromid (4 Mol-Äquivalente) in Diethylether getropft und anschließend noch ca. 30 Minuten nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann

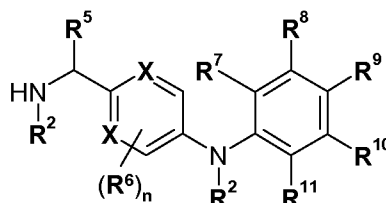
bei -5°C in 1M Salzsäure eingerührt und das so erhaltene Alkylketon auf übliche Weise chromatographisch isoliert und gereinigt.

Eine Lösung des so erhaltenen Ketons (1 Mol-Äquivalent) in Acetonitril wurde mit Triethylamin (2 Mol-Äquivalente) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (1.3 Mol-Äquivalente) versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde Wasser hinzugefügt und mit Dichlormethan extrahiert. Aus der organischen Phase wurde nach üblichem Verfahren das entstandene Oxim isoliert und gereinigt.

Eine Lösung des Oxims (1 Mol-Äquivalent) in Methanol wurde mit methanolischer Salzsäure (6.6 Mol-Äquivalente) versetzt. Nach Zugabe von Zinkstaub (1.4 Mol-Äquivalente) wurde 3 Stunden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Wenn notwendig, wurde das so erhaltene Amin chromatographisch gereinigt.

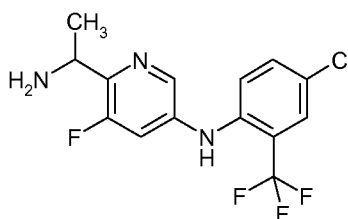
Eine weitere Möglichkeit, das Oxim zum entsprechenden Amin zu reduzieren, besteht in der katalytischen Hydrierung. Dazu wurde das Oxim in methanolischer Ammoniak-Lösung nach Zusatz von Raney-Nickel bei 50°C und einem Wasserstoffüberdruck von 50 psi bis zur vollständigen Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Wenn notwendig, wurde das so erhaltene Amin chromatographisch gereinigt.

Herstellung der Intermediate A



Die folgenden Intermediate A1 bis A31 wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV4 hergestellt:

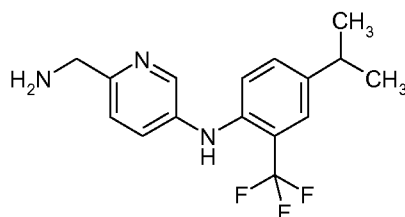
Intermediat A1: [6-(1-Amino-ethyl)-5-fluor-pyridin-3-yl]-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.98$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 334$

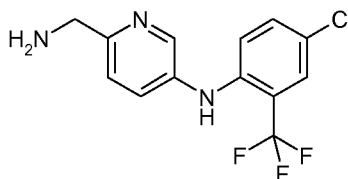
- 5 Intermediat A2: (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-isopropyl-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.95$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 310$

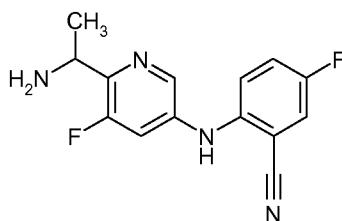
- 10 Intermediat A3: (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.74$ Minuten (Methode 13)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 302$

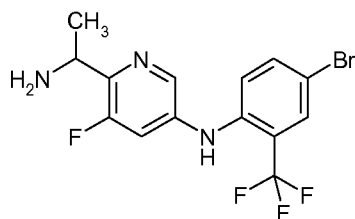
- 15 Intermediat A4: 2-[6-(1-Amino-ethyl)-5-fluor-pyridin-3-ylamino]-5-fluor-benzonitril



HPLC: $R_t = 1.39$ Minuten (Methode 2)

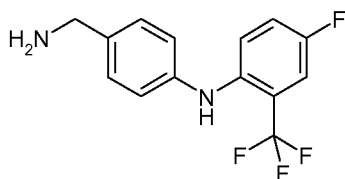
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 275$; $[M-H]^- = 273$

- 20 Intermediat A5: [6-(1-Amino-ethyl)-5-fluor-pyridin-3-yl]-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.92$ Minuten (Methode 2)

Intermediat A6: (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

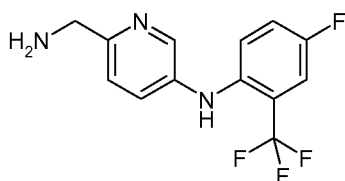


5

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 285$

Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethanol}$ 19:1): $R_f = 0.16$

Intermediat A7: (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



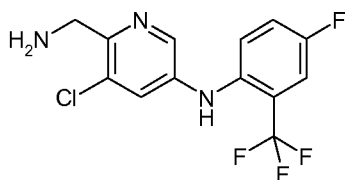
10

HPLC: $R_t = 2.06$ Minuten (Methode 3)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 286$; $[M-H]^- = 284$

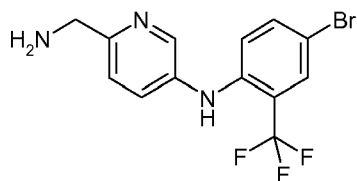
Intermediat A8: (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

15



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 320$; $[M-H]^- = 320$

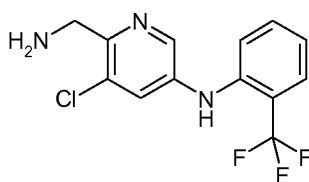
Intermediat A9: (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.97$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 346$

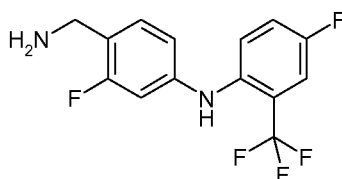
5 Intermediat A10: (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin



Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethanol/ NH_4OH 9:1:0.1): $R_f = 0.52$

Intermediat A11: (4-Aminomethyl-3-fluor-phenyl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

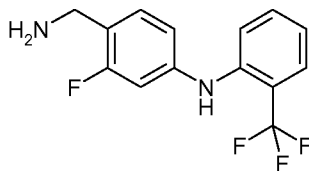
10



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 303$

Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethanol 19:1): $R_f = 0.08$

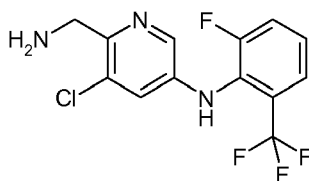
15 Intermediat A12: (4-Aminomethyl-3-fluor-phenyl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin



Massenspektrum (ESI): $[M-H]^- = 283$

Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethanol 19:1): $R_f = 0.09$

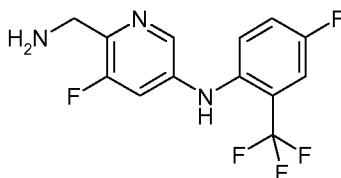
20 Intermediat A13: (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 320$

Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethanol/ NH_4OH 9:1:0.1): $R_f = 0.58$

- 5 Intermediat A14: (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

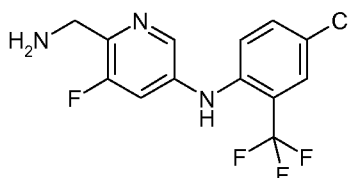


Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 304$

Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethanol/ NH_4OH 9:1:0.1): $R_f = 0.56$

10

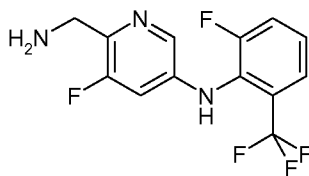
- Intermediat A15: (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 320$; $[M-H]^- = 318$

15

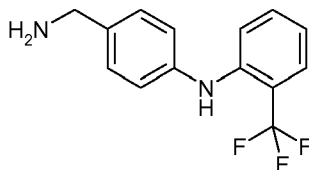
- Intermediat A16: (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.44$ Minuten (Methode 2)

20

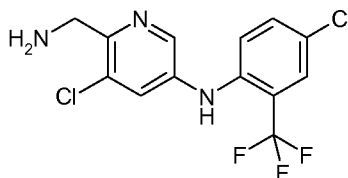
- Intermediat A17: (4-Aminomethyl-phenyl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.36$ Minuten (Methode 1)

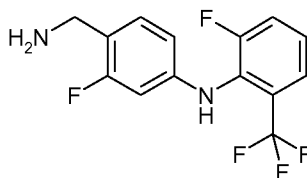
Massenspektrum (ESI): $[M+H-NH_3]^+ = 250$

- 5 Intermediat A18: (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



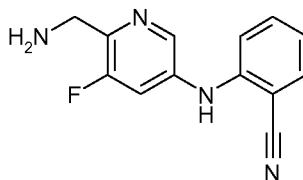
HPLC: $R_t = 2.05$ Minuten (Methode 2)

- 10 Intermediat A19: (4-Aminomethyl-3-fluor-phenyl)-(6-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethanol 9:1): $R_f = 0.18$

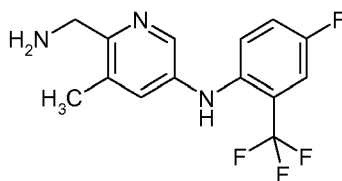
- 15 Intermediat A20: 2-(6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-ylamino)-benzonitril



HPLC: $R_t = 1.14$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 243$

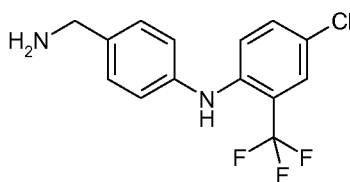
- 20 Intermediat A21: (6-Aminomethyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.79$ Minuten (Methode 2)

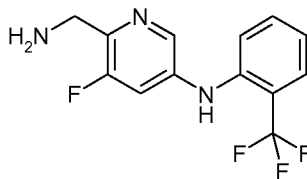
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 300$

5 Intermediat A22: (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



Massenspektrum (ESI): $[M+H-NH_3]^+ = 284/286$

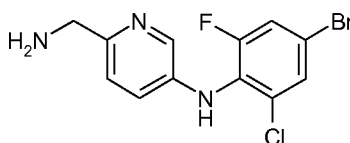
Intermediat A23: (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin



10

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 286$

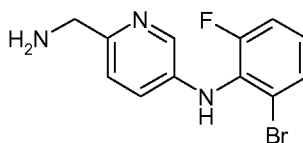
Intermediat A24: (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-brom-2-chlor-6-fluorphenyl)-amin



15 HPLC: $R_t = 1.87$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 330$

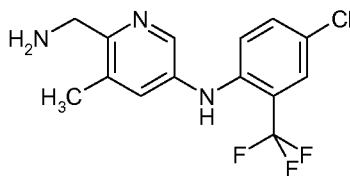
Intermediat A25: (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2-brom-6-fluor-phenyl)-amin



20 HPLC: $R_t = 2.18$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 296$

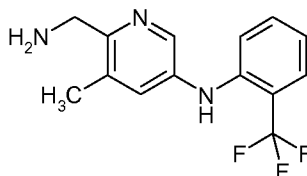
Intermediat A26: (6-Aminomethyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



5

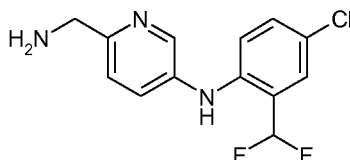
HPLC: $R_t = 2.33$ Minuten (Methode 2)

Intermediat A27: (6-Aminomethyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin



10 Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 282$

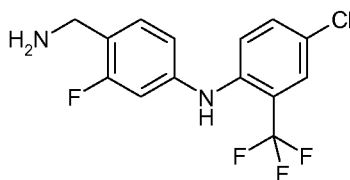
Intermediat A28: (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-difluormethyl-phenyl)-amin



HPLC: $R_t = 1.66$ Minuten (Methode 2)

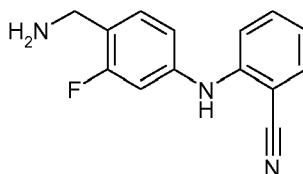
15 Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 284$

Intermediat A29: (4-Aminomethyl-3-fluor-phenyl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



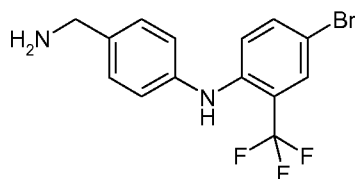
20 HPLC: $R_t = 1.83$ Minuten (Methode 2)

Intermediat A30: 2-(4-Aminomethyl-3-fluor-phenylamino)-benzonitril



HPLC: $R_t = 1.38$ Minuten (Methode 2)

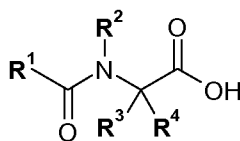
Intermediat A31: (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin



5

HPLC: $R_t = 1.81$ Minuten (Methode 2)

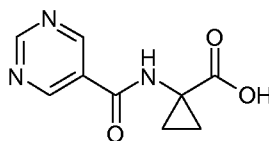
Herstellung der Intermediate B



10

Die folgenden Intermediate B1 bis B11 wurden durch Amid-Kupplung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV1 und anschließende Ester-Verseifung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV2 hergestellt:

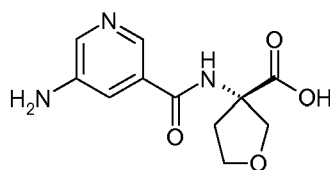
15 Intermediat B1: 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 208$; $[M-H]^- = 206$

Intermediat B2: (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure

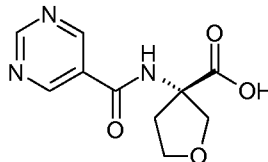
20



HPLC: $R_t = 0.85$ Minuten (Methode 7)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 252$

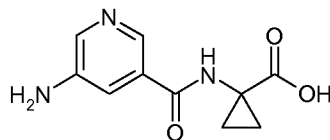
Intermediat B3: (S)-3-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



5

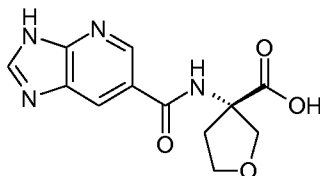
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 238$; $[M-H]^- = 236$

Intermediat B4: 1-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonsäure



10 Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 222$

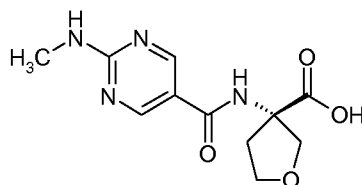
Intermediat B5: (S)-3-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



15 HPLC: $R_t = 1.49$ Minuten (Methode 3)

Massenspektrum (ESI): $[M-H]^- = 275$

Intermediat B6: (S)-3-[(2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure

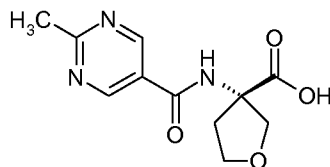


20

HPLC: $R_t = 0.47$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 267$

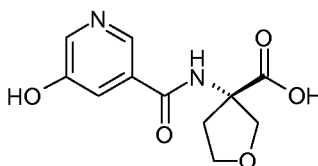
Intermediat B7: (S)-3-[(2-Methyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



HPLC: $R_t = 0.43$ Minuten (Methode 2)

5 Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 252$; $[M-H]^- = 250$

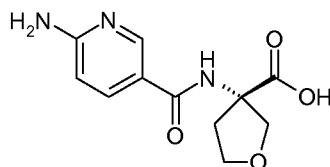
Intermediat B8: (S)-3-[(5-Hydroxy-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



10 HPLC: $R_t = 0.48$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 253$

Intermediat B9: (S)-3-[(6-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure



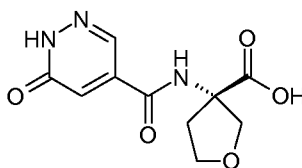
15

HPLC: $R_t = 0.33$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 252$; $[M-H]^- = 250$

Intermediat B10: (S)-3-[(6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure

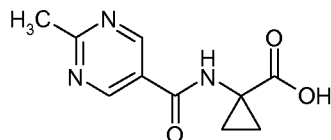
20



HPLC: $R_t = 0.33$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 254$

Intermediat B11: 1-[(2-Methyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure

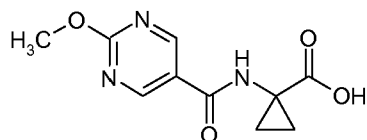


Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 222$; $[M-H]^- = 220$

5

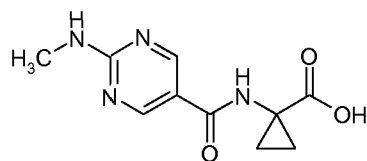
Analog können die folgenden Intermediate B12 bis B15 hergestellt werden:

Intermediat B12:

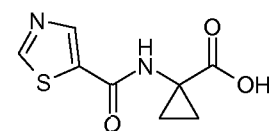


10

Intermediat B13:

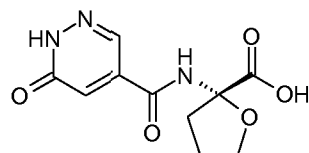


Intermediat B14:

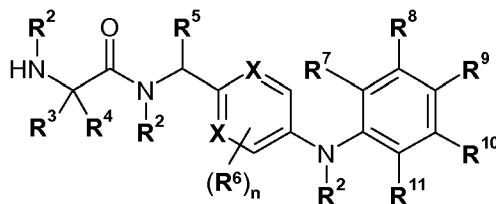


15

Intermediat B15:

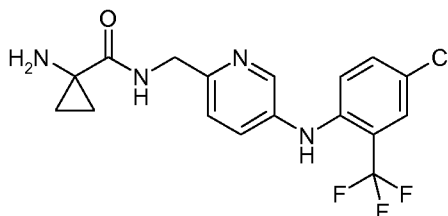


20 **Herstellung der Intermediate C**



Die folgenden Intermediate C1 bis C22 wurden durch Amid-Kupplung nach der
allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV1 und anschließender Abspaltung der *tert*-Butyloxy-
5 carbonyl-Schutzgruppe nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV3 hergestellt:

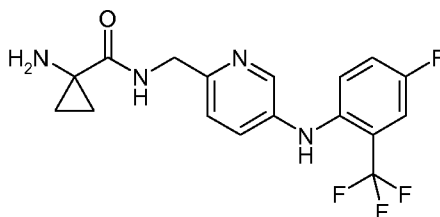
Intermediat C1: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



10 HPLC: $R_t = 1.55$ Minuten (Methode 13)

Massenspektrum (ESI): $[M-H]^- = 383$

Intermediat C2: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



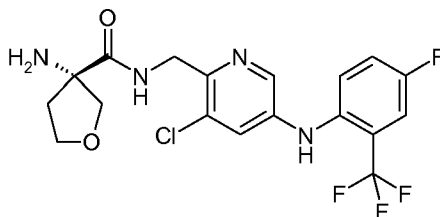
15

HPLC: $R_t = 2.33$ Minuten (Methode 7)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 369$; $[M-H]^- = 367$

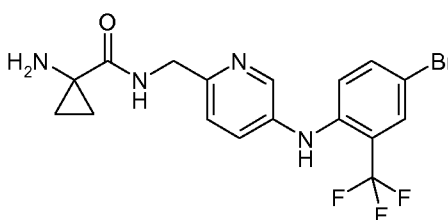
20

Intermediat C3: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 433$

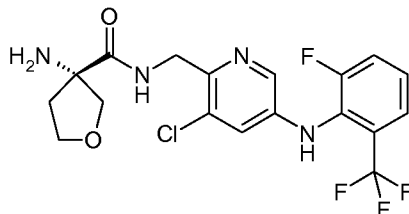
- 5 Intermediat C4: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



HPLC: $R_t = 1.65$ Minuten (Methode 2)

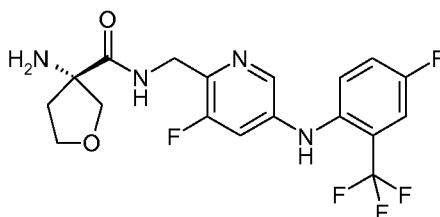
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 429$

- 10 Intermediat C5: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-[3-chlor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



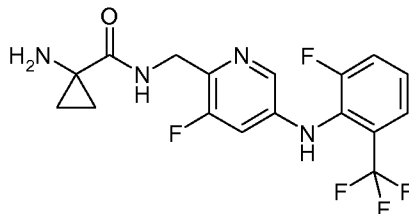
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 433$

- 15 Intermediat C6: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 417$

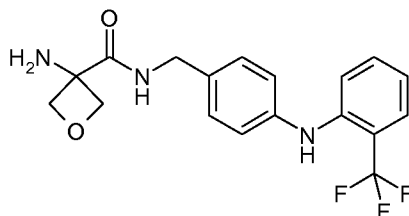
Intermediat C7: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



HPLC: $R_t = 1.50$ Minuten (Methode 2)

5

Intermediat C8: 3-Amino-oxetan-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



(a) 3-Dibenzylamino-oxetan-3-carbonitril

10 Eine Lösung von 3-Oxetanon (908 mg, 12.6 mMol), Dibenzylamin (6.08 mL, 31.6 mMol) und Trimethylsilylcyanid (2.00 mL, 15.8 mMol) in 20 mL konzentrierter Esigsäure wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit konzentriertem Ammoniak auf pH 10 eingestellt und die Lösung mit Chloroform extrahiert. Nach dem Eindampfen erhielt man das Rohprodukt, das durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt wurde.

15 $C_{18}H_{18}N_2O$ (278.35)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 279$

(b) 3-Dibenzylamino-oxetan-3-carbonsäure

20 Eine Lösung von 3-Dibenzylamino-oxetan-3-carbonitril (370 mg, 1.33 mMol) und 5 mL 4M Natronlauge in 20 mL Ethanol wurde über Nacht zum Rückfluß erhitzt, anschließend mit 1M Salzsäure neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

$C_{18}H_{19}NO_3$ (297.35)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 298$

25

(c) 3-Dibenzylamino-oxetan-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

Hergestellt aus 3-Dibenzylamino-oxetan-3-carbonsäure und 4-(2-Trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylamin durch Amidkupplung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV1.

5 $C_{32}H_{30}F_3N_3O_2$ (545.59)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 546$

(d) 3-Amino-oxetan-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid
3-Dibenzylamino-oxetan-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

10 (32.0 mg, 0.059 mMol) wurde in 10 mL Methanol gelöst, mit 20 mg Pd/Kohle (10%) versetzt und bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck debenzyliert.

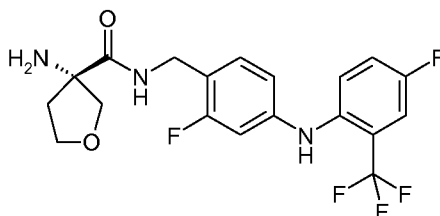
$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ (365.35)

HPLC: $R_t = 1.93$ Minuten (Methode 5)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 366$

15

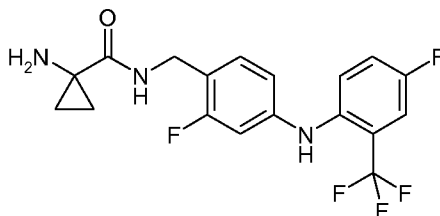
Intermediat C9: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-2-fluor-4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 416$

20

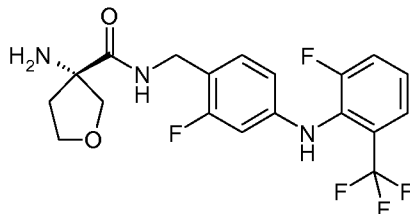
Intermediat C10: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-2-fluor-4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 386$

25

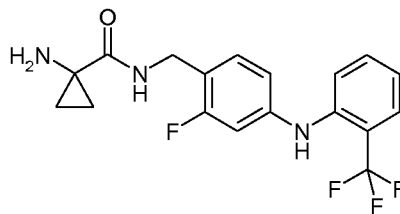
Intermediat C11: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-2-fluor-4-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 416$

5

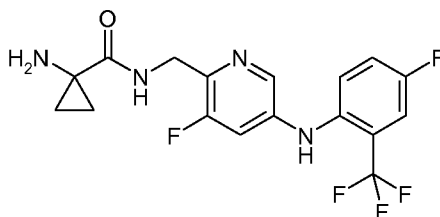
Intermediat C12: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-2-fluor-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 368$

10

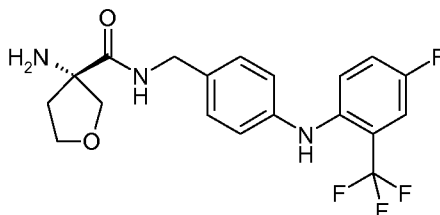
Intermediat C13: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 387$

15

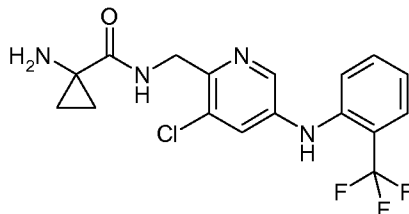
Intermediat C14: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



HPLC: $R_t = 1.99$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 398$

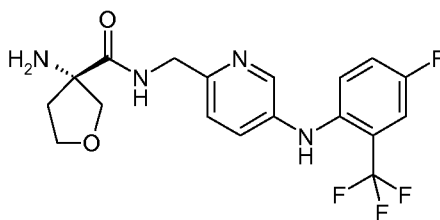
Intermediat C15: 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[3-chlor-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



5

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 385$

Intermediat C16: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-[5-(4-fluor-2-trifluor-methyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



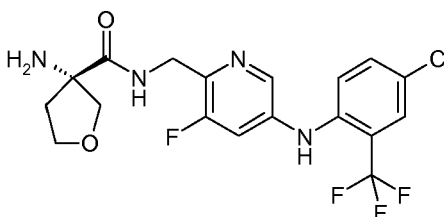
10

HPLC: $R_t = 1.34$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 399$

Intermediat C17: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluor-methyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-amid

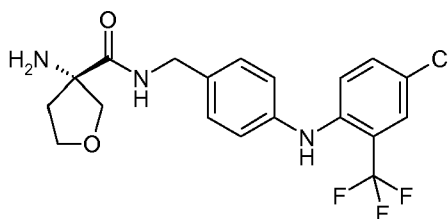
15



HPLC: $R_t = 2.35$ Minuten (Methode 2)

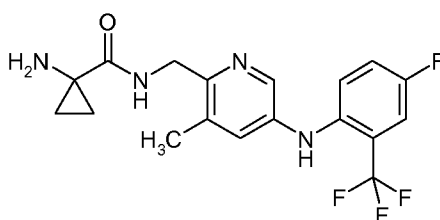
Intermediat C18: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(4-chlor-2-trifluor-methyl-phenylamino)-benzylamid

20



HPLC: $R_t = 2.41$ Minuten (Methode 2)

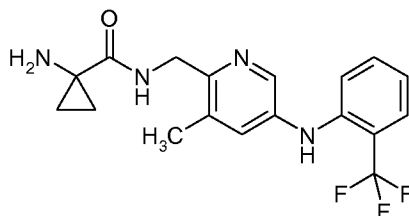
5 Intermediat C19: 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure-[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-amid



HPLC: $R_t = 1.24$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 383$

10 Intermediat C20: 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure-[3-methyl-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

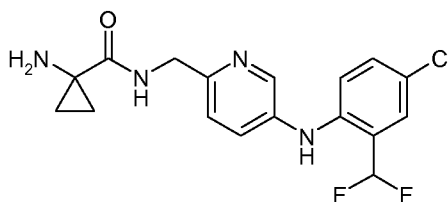


HPLC: $R_t = 1.30$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 365$

15

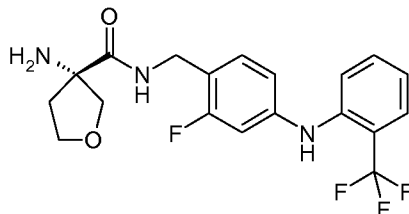
Intermediat C21: 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure-[5-(4-chlor-2-difluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



HPLC: $R_t = 1.48$ Minuten (Methode 2)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 367$

Intermediat C22: (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure 2-fluor-4-(2-trifluor-methyl-phenylamino)-benzylamid

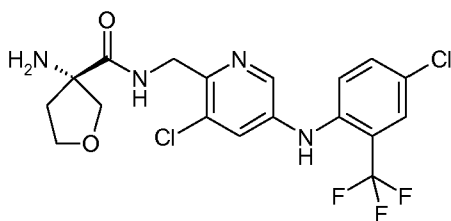


5

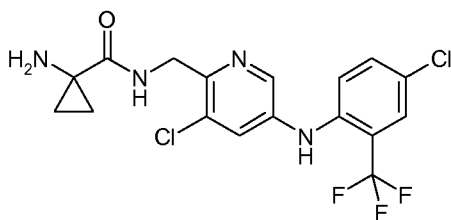
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 398$

Analog können die folgenden Intermediate C23 bis C25 hergestellt werden:

10 Intermediat C23:

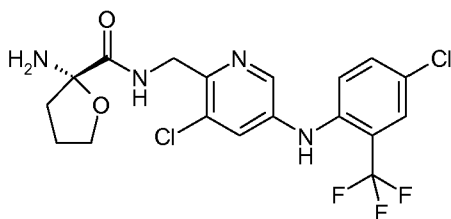


Intermediat C24:



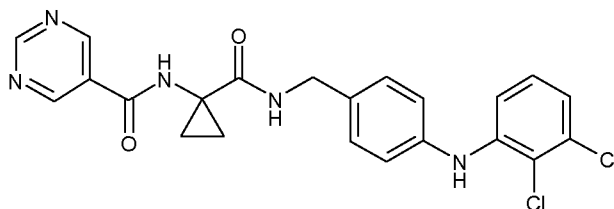
15

Intermediat C25:



Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1: Pyrimidin-5-carbonsäure N-(1-(4-(2,3-dichlorphenylamino)benzyl-carbamoyl)cyclopropyl)amid



5 1a) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäureethylester

Eine Lösung von 15.74 g (126.9 mmol) Pyrimidin-5-carbonsäure, 43.57 mL (312.6 mmol) Triethylamin und 44.61 g (138.9 mmol) TBTU in 460 mL THF wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 9.11 g (127.3 mmol) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäureethylester-Hydrochlorid hinzugefügt und es wurde über Nacht weiter gerührt.

10 Anschließend wurde das Gemisch eingedampft und der Rückstand mit 200 mL Wasser versetzt, mit verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan + 0-4% Methanol) wurde das Zwischenprodukt gereinigt.

Ausbeute: 95% der Theorie

15 $C_{11}H_{13}N_3O_3$ (235.24)

$R_t = 1.23$ min. Methode 1

1b) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure

Zu einer Lösung von 13.36 g (56.79 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäureethylester in 240 mL Methanol wurden 28.39 mL einer 2N Natronlauge gegeben und das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit konzentrierter Essigsäure angesäuert und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan + 5-30% 10%ige Essigsäure in Methanol) gereinigt.

25 Ausbeute: 100% der Theorie

$C_9H_9N_3O_3$ (207.19)

$R_t = 1.23$ min. Methode 1

1c) N-(4-Aminomethyl)phenyl)-2,3-dichloranilin-Trifluoracetat

Eine Lösung von 32 mg (0.2 mmol) 2,3-Dichloroanilin und 22 mg (0.2 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 9 mL DMSO wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 24 mg (0.2 mmol) 4-Fluorbenzonitril versetzt und weiter über Nacht bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Alox B filtriert, mit DMF gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Den Rückstand hydrierte man in 100 µL methanolischer Ammoniak-Lösung mit 20 mg Raney-Nickel als Katalysator bei 55°C und einem Wasserstoffdruck von 3 bar über 5 Stunden. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt mittels HPLC (Methode 1) gereinigt.

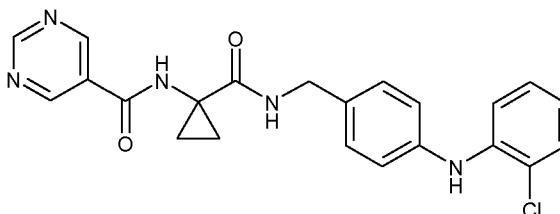
Ausbeute: 47% der Theorie
 $C_{13}H_{12}Cl_2N_2$ (267.15)

1d) Pyrimidin-5-carbonsäure N-(1-(4-(2,3-dichlorphenylamino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid

Zu einer Lösung von 250 mg (1.2 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) in 15 mL Tetrahydrofuran wurden 0.5 mL (3.6 mmol) Triethylamin, 433 mg (1.35 mmol) TBTU und 326 mg (1.2 mmol) N-(4-Aminomethyl)phenyl)-2,3-Dichloroanilin-Trifluoracetat (aus 1c) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend bis zur Trockne eingeeengt und mittels HPLC (Methode 1) gereinigt.

Ausbeute: 16% der Theorie
 $C_{22}H_{19}Cl_2N_5O_3$ (456.32)
 $R_t = 2.1$ min. Methode 5

Beispiel 2: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(2-chlorphenylamino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid



2a) N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-chloroanilin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Chloranilin, 4-Fluorbenzonitril und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_9ClN_2$ (228.68)

2b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(2-chlorphenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

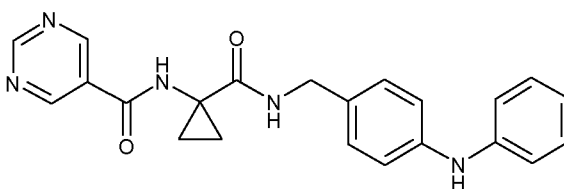
- 5 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-chloranilin (aus 2a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{20}ClN_5O_2$ (421.88)

$R_t = 2.13$ min. Methode 6

10

Beispiel 3: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-(4-(phenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



3a) 4-(Aminomethyl)-N-phenylanilin

- 15 Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von Anilin, 4-Fluorbenzonitril und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{14}N_2$ (199.26)

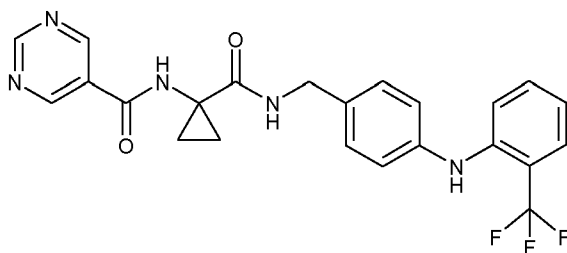
20 3b) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-(4-(phenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)-amid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 4-(Aminomethyl)-N-phenylanilin (aus 3a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{20}ClN_5O_2$ (421.88)

- 25 $R_t = 1.82$ min. Methode 5

Beispiel 4: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



4a) N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-(Trifluormethyl)anilin, 4-Fluorbenzonitril und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{14}H_{13}F_3N_2$ (266.26)

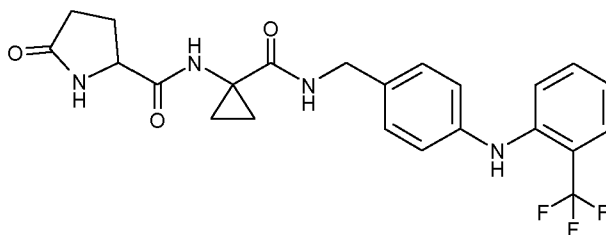
4b) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)-carbamoyl)cyclopropyl)amid

10 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin (aus 4a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ (455.43)

$R_t = 2.27$ min. Methode 6

15 Beispiel 5: 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-{1-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



5a) 1-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropan-carboxamid

20 Eine Lösung von 376 mg (1.87 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)cyclopropan-carbonsäure in 20 mL DMF wurde mit 0.4 mL (2.85 mmol) Triethylamin und 600 mg (1.87 mmol) TBTU versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 500 mg N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin (aus 4a) zugegeben und man ließ über das Wochenende bei Raumtemperatur rühren. Das Gemisch wurde anschließend über Alox B filtriert, mit DMF:Methanol = 9:1 gewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

25 Der Rückstand wurde mit einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure

versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan + 2-8% Methanol:Ammoniak = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 16% der Theorie

5 $C_{22}H_{19}Cl_2N_5O_3$ (456.32)

5b) 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-{1-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid

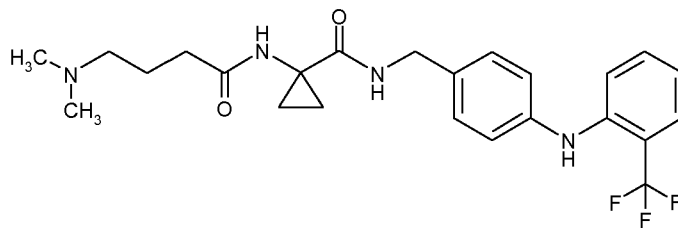
10 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 1-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenyl-amino)benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 5a) und 5-Oxopyrrolidin-2-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{23}F_3N_4O_3$ (460.46)

$R_t = 1.89$ min. Methode 5

15 Die nachfolgend aufgeführten Beispiele 6 bis 22 wurden analog zu Vorschrift (1d) aus 1-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropancarboxamid und den entsprechenden Säuren hergestellt:

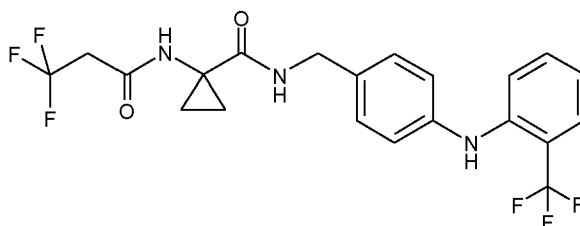
20 Beispiel 6: 1-(4-Dimethylamino-butyrylamino)-cyclopropancarbonsäure-4-(2-trifluoromethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{24}H_{29}F_3N_4O_2$ (462.5)

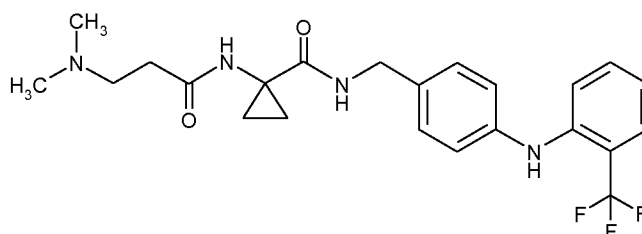
$R_t = 1.67$ min. Methode 5

25 Beispiel 7: 1-(3,3,3-Trifluor-propionylamino)-cyclopropancarbonsäure-4-(2-trifluoromethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{21}H_{19}F_6N_3O_2$ (459.4)
 $R_t = 2.21$ min. Methode 5

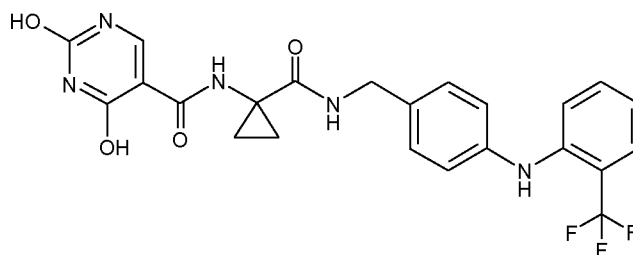
- 5 Beispiel 8: 1-(3-Dimethylamino-propionylamino)-cyclopropanecarbonsäure-4-(2-trifluoromethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$ (448.5)
 $R_t = 1.67$ min. Methode 5

10

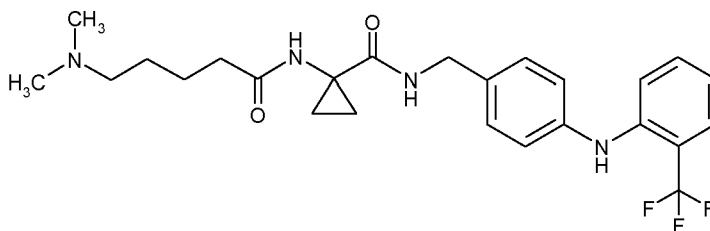
- Beispiel 9: 2,4-Dihydroxy-pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



$C_{23}H_{20}F_3N_5O_4$ (487.4)
 $R_t = 1.93$ min. Methode 5

15

- Beispiel 10: 1-(5-Dimethylamino-pentanoylamino)-cyclopropanecarbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

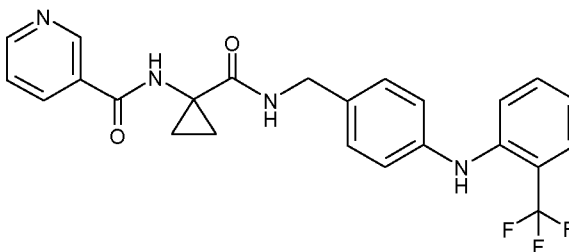
C₂₅H₃₁F₃N₄O₂

(476.5)

R_t = 1.69 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 11: N-{1-[4-(2-Trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-nikotinamid

C₂₄H₂₁F₃N₄O₂

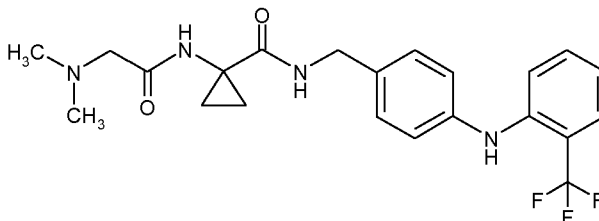
(454.4)

R_t = 1.79 min.

Methode 5

10

- Beispiel 12: 1-(2-Dimethylamino-acetylamino)-cyclopropancarbonsäure-4-(2-trifluoromethyl-phenylamino)-benzylamid

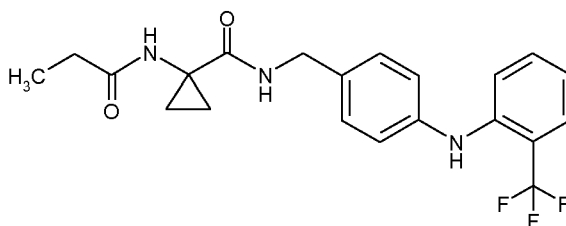
C₂₂H₂₅F₃N₄O₂

(434.5)

15 R_t = 1.68 min.

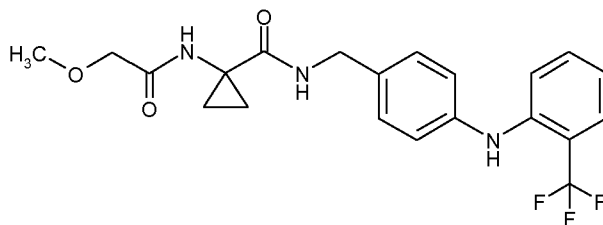
Methode 5

- Beispiel 13: 1-Propionylamino-cyclopropancarbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$ (405.4)
 $R_t = 2.09$ min. Methode 5

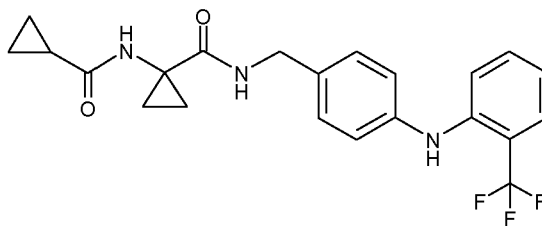
- 5 Beispiel 14: 1-(2-Methoxy-acetyl-amino)-cyclopropanecarbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ (421.4)
 $R_t = 2.07$ min. Methode 5

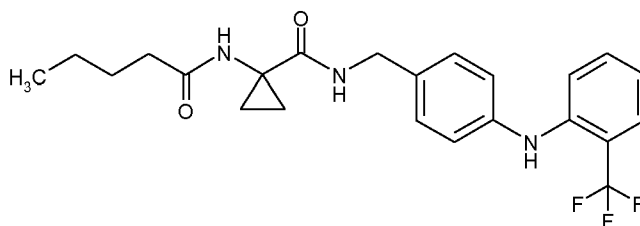
10

- Beispiel 15: 1-(Cyclopropanecarbonyl-amino)-cyclopropanecarbonsäure-4-(2-trifluoromethyl-phenylamino)-benzylamid



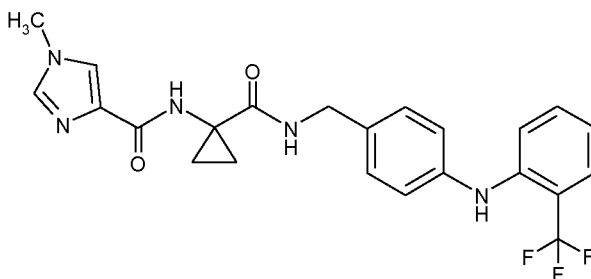
$C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$ (417.4)
 15 $R_t = 2.13$ min. Methode 5

- Beispiel 16: 1-Pentanoylamino-cyclopropanecarbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylamid



$C_{23}H_{26}F_3N_3O_2$ (433.5)
 $R_t = 2.24$ min. Methode 5

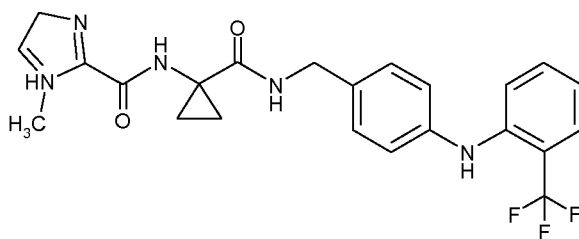
- 5 Beispiel 17: 1-Methyl-1H-imidazol-4-carbonsäure-{1-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ (457.5)
 $R_t = 1.73$ min. Methode 5

10

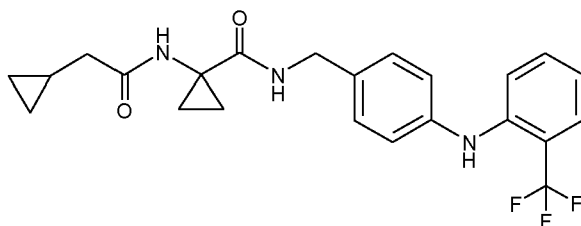
- Beispiel 18: 1-Methyl-4H-imidazol-2-carbonsäure-{1-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ (457.5)
 $R_t = 1.88$ min. Methode 5

15

- Beispiel 19: 1-(2-Cyclopropyl-acetylamino)-cyclopropan-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

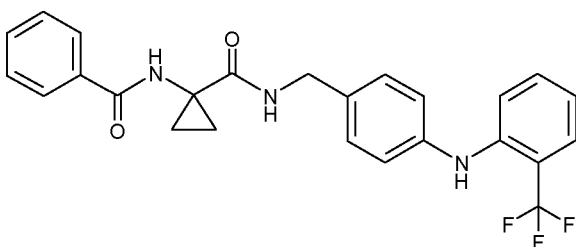
C₂₃H₂₄F₃N₃O₂

(431.5)

R_t = 2.18 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 20: N-{1-[4-(2-Trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-benzamid

C₂₅H₂₂F₃N₃O₂

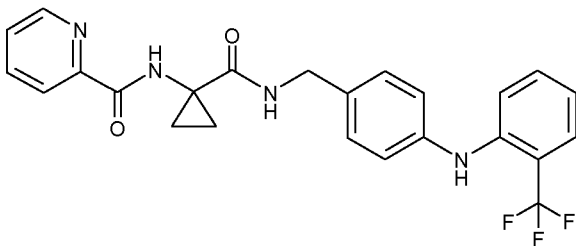
(453.5)

R_t = 2.26 min.

Methode 5

10

- Beispiel 21: Pyridin-2-carbonsäure {1-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-cyclopropyl}-amid

C₂₄H₂₁F₃N₄O₂

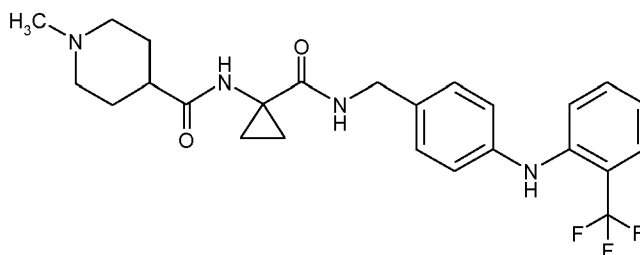
(454.4)

15

R_t = 2.20 min.

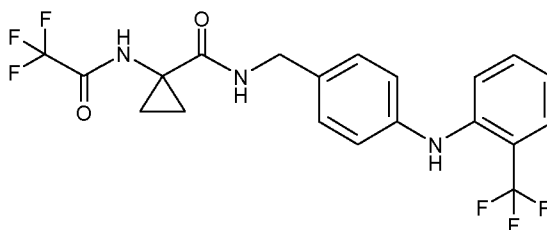
Methode 5

- Beispiel 22: 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure {1-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



$C_{25}H_{29}F_3N_4O_2$ (474.5)
 $R_t = 1.68$ min. Methode 5

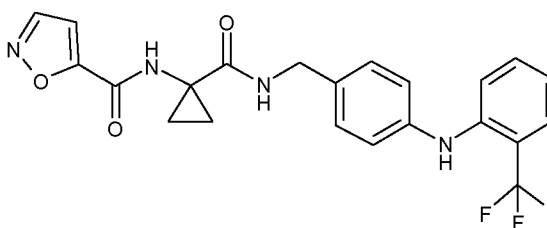
- 5 **Beispiel 23:** 1-(2,2,2-Trifluoroacetamido)-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)-cyclopropanecarboxamid



- Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 1-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropanecarboxamid (aus 5a) und Trifluoressigsäure die Titelverbindung
 10 hergestellt.

$C_{20}H_{17}F_6N_3O_2$ (445.37)
 $R_t = 2.27$ min. Methode 5

- 15 **Beispiel 24:** N-(1-(4-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbonyl)cyclopropyl)-isoxazol-5-carboxamid



- Zu einer Lösung von 35 mg (0.1 mmol) 1-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropanecarboxamid (aus 5a) und 70 μ L (0.50 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurden 20 mg (0.15 mmol) Isoxazol-5-carbonylchlorid gegeben und es wurde bei
 20 Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine präparative

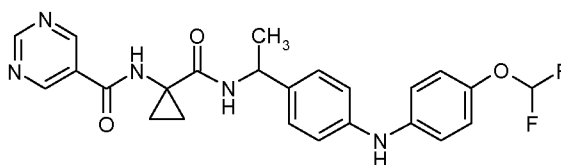
RP-HPLC-MS mit Fließmittelgradient (Wasser:Acetonitril+0.1%Trifluoressigsäure = 95:5 bis 5:95) gereinigt.

Ausbeute: 29% der Theorie

$C_{22}H_{19}F_3N_4O_3$ (444.41)

5 $R_t = 2.42$ min. Methode 6

Beispiel 25: Pyrimidin-5-carbonsäure N-(1-(1-(4-(4-(difluormethoxy)phenylamino)-phenyl)ethylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



10 25a) 1-(4-(4-(Difluormethoxy)phenylamino)phenyl)ethanon

Die Reaktion findet unter Schutzgas (Argon) statt. Ein Gemisch aus 2.39 g (12 mmol) 1-(4-Bromphenyl)ethanon, 0.99 mL (8 mmol) 4-(Difluormethoxy)anilin, 2.21 g (16 mmol) Kaliumcarbonat, 150 mg (0.8 mmol) Kupferiodid und 180 mg (1.6 mmol) L-Prolin in 12 mL DMSO wurde 72 Stunden bei 95°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegeben, mit etwas Ammoniak versetzt und zweimal mit *tert*-Butyl-methylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether + 30% Essigsäureethylester) gereinigt. Das Produkt wurde direkt weiter umgesetzt.

20 Ausbeute: 33% der Theorie

$C_{15}H_{13}F_2NO_2$ (277.27)

$R_t = 1.98$ min. Methode 1

25b) (Z)-1-(4-(4-(Difluormethoxy)phenylamino)phenyl)ethanon-oxim

25 Ein Gemisch aus 1.08 g (3.9 mmol) 1-(4-(4-(Difluormethoxy)phenylamino)phenyl)ethanon und 0.92 mL (15.58 mmol) wässriger 50%iger Hydroxylamin-Lösung in 10 mL Ethanol wurde 3 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 2) gereinigt.

Ausbeute: 19% der Theorie

30 $C_{15}H_{14}F_2N_2O_2$ (292.28)

$R_t = 1.96$ min. Methode 1

25c) 4-(1-Aminoethyl)-N-(4-(difluormethoxy)phenyl)anilin

0.22 g (0.75 mmol) (Z)-1-(4-(4-(Difluormethoxy)phenylamino)phenyl)ethanon-oxim in 20 mL methanolischer Ammoniak-Lösung wurden unter Zusatz von 50 mg Raney-Nickel bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi 5 Stunden hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

$C_{15}H_{16}F_2N_2O$ (278.3)

$R_t = 1.37$ min. Methode 1

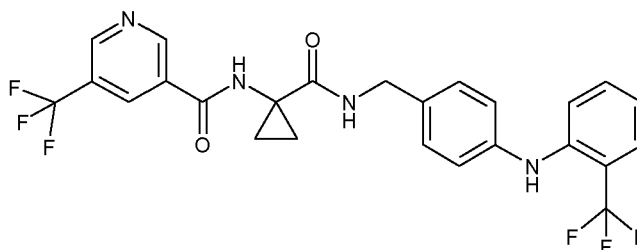
25d) Pyrimidin-5-carbonsäure N-(1-(1-(4-(4-(difluormethoxy)phenylamino)phenyl)-ethylcarbamoyl)cyclopropyl) amid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 4-(1-Aminoethyl)-N-(4-(difluormethoxy)-phenyl)anilin (aus 25c) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{23}F_2N_5O_3$ (467.47)

$R_t = 1.78$ min. Methode 1

Beispiel 26: 5-(Trifluormethyl)-N-(1-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)nikotinamid

26a) 5-(Trifluormethyl)nikotinsäure

Zu einem Gemisch aus 9.96 mL (15.9 mmol) 1.6 molarer Butyllithium-Lösung in Hexan und 3.98 mL (8 mmol) 2 molarer Butylmagnesiumchlorid-Lösung in Diethylether und 10 mL THF wurde bei -75°C eine Lösung von 1.5 g 3-Brom-5-(trifluormethyl)pyridin in 50 mL Toluol zugetropft. Nach 20 Minuten wurden 20 g (454 mmol) Trockeneis zugegeben und es wurde nochmals 20 Minuten bei -75°C und 3 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL 1 molarer Natronlauge versetzt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 4 molarer Salzsäure sauer gestellt und dreimal

mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan versetzt und der ausfallende Niederschlag abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 55°C getrocknet.

- 5 Ausbeute: 9% der Theorie
 $C_7H_4F_3NO_2$ (191.11)

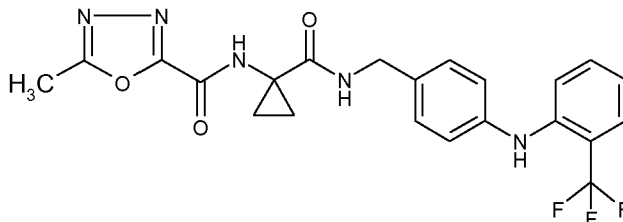
26b) 5-(Trifluormethyl)-N-(1-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)nikotinamid

- 10 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 1-Amin-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)-benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 5a) und 5-(Trifluormethyl)nicotinsäure (aus 26a) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ (459.42)
 $R_t = 2.41$ min. Methode 6

15

Beispiel 27: 5-Methyl-N-(1-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamid

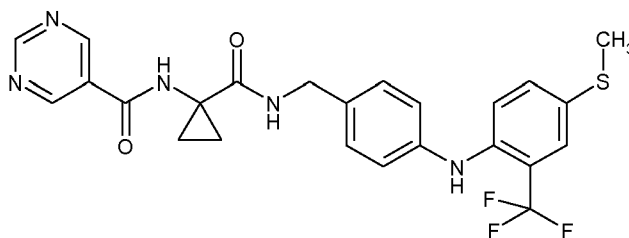


- 20 27a) 5-Methyl-N-(1-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 1-Amin-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)-benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 5a) und 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

- $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ (459.42)
 25 $R_t = 1.66$ min. Methode 6

Beispiel 28: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-(methylthio)-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



28a) N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-(methylthio)-2-(trifluormethyl)anilin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 4-(Methylthio)-2-(trifluormethyl)anilin und 4-Fluorbenzonitril die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{15}H_{15}F_3N_2S$ (312.35)
 $R_t = 1.88$ min. Methode 2

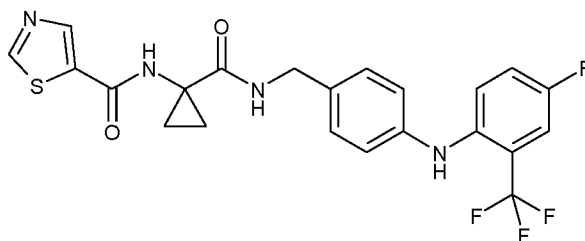
28b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-(methylthio)-2-(trifluormethyl)phenylamino)-benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

10 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-(methylthio)-2-(trifluormethyl)anilin (aus 28a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2S$ (501.53)
 $R_t = 2.33$ min. Methode 2

15

Beispiel 29: N-(1-(4-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)thiazol-5-carboxamid



29a) N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin

20 Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Trifluormethyl-4-fluoranilin und 4-Fluorbenzonitril die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_8F_4N_2$ (280.22)
 $R_t = 0.38$ min. Methode 4

29b) tert-Butyl 1-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)-
cyclopropylcarbamate

Zu einer Lösung von 710 mg (3.52 mmol) 1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)cyclopropan-
carbonsäure in 60 mL DMF wurden 0.98 mL (7.04 mmol) Triethylamin und 1.24 g (3.87
5 mmol) TBTU gegeben und es wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann
wurde 1 g N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin zugegeben und 1 Stunde bei
Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum bis zur Trockne
eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal
10 über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 96% der Theorie

$C_{23}H_{25}F_4N_3O_3$ (467.46)

$R_t = 1.50$ min. Methode 4

15 29c) 1-Amino-N-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropan-
carboxamid

1.57 g (3.36 mmol) *tert*-Butyl 1-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl-
carbamoyl)cyclopropylcarbamate in 10 mL Diethylether wurden mit 20 mL 4 molarem
Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das
20 Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester versetzt und mit gesättigter
Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat
getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 101% der Theorie

$C_{18}H_{17}F_4N_3O$ (367.34)

25 $R_t = 1.33$ min. Methode 4

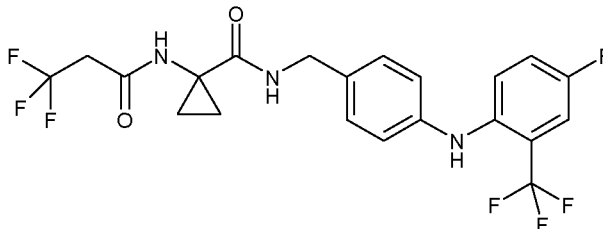
29d) N-(1-(4-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)-
thiazol-5-carboxamid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 1-Amino-N-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)-
30 phenylamino)benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 29c) und Thiazol-5-carbonsäure die
Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{18}F_4N_4O_3S$ (478.46)

$R_t = 2.76$ min. Methode 3

Beispiel 30: N-(4-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamin)benzyl)-1-(3,3,3-trifluoropropanamido)cyclopropancarboxamid



30a) N-(4-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamin)benzyl)-1-(3,3,3-trifluoropropanamido)-cyclopropancarboxamid

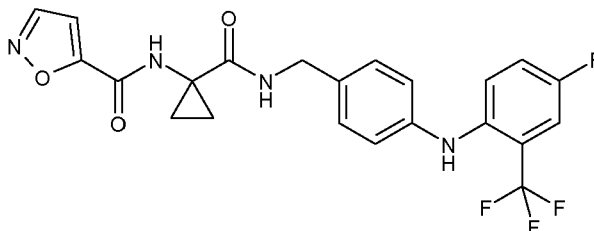
Zu einer Lösung von 110.2 mg (0.3 mmol) 1-Amino-N-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 29c) und 80 µL (0.6 mmol) Triethylamin in 10 mL Dichlormethan wurden 44.0 mg (0.15 mmol) 3,3,3-Trifluorpropionylchlorid, gelöst in 5 mL Dichlormethan, zugetropft. Anschließend ließ man bei Raumtemperatur über das Wochenende rühren und reinigte das Reaktionsgemisch dann über eine präparative RP-HPLC-MS (Methode 3). Das Eluat wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und das Acetonitril abdestilliert. Das wässrige Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 44% der Theorie

$C_{21}H_{18}F_7N_3O_2$ (477.38)

$R_t = 2.85$ min. Methode 3

Beispiel 31: N-(1-(4-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamin)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)isoxazol-5-carboxamid

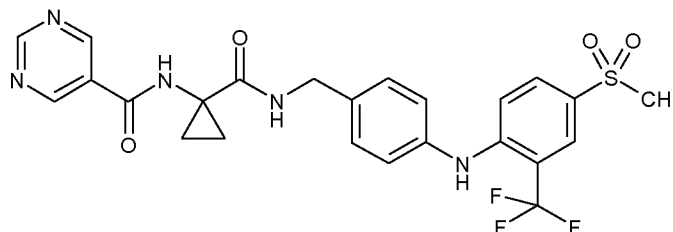


Analog Vorschrift (30a) wurde ausgehend von 1-Amino-N-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 29c) und Isoxazol-5-carbonylchlorid die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$ (462.4)

$R_t = 2.79$ min. Methode 3

Beispiel 32: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-(methylsulfonyl)-2-(trifluormethyl)-phenylamin)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



5

Zu 66 mg (0.13 mmol) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-(methylthio)-2-(trifluormethyl)-phenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid (aus 28b), gelöst in 5 mL Dichlormethan, wurden 34 mg (0.2 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure gegeben und man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wurde der Ansatz auf gesättigte Natrium-

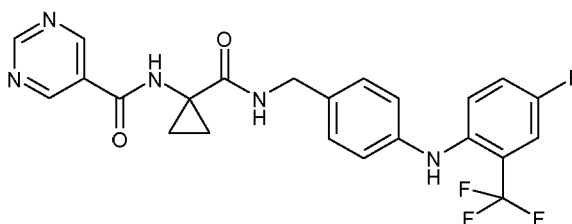
10 hydrogencarbonat-Lösung gegeben und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über eine Phasentrennkartusche getrocknet und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 40% der Theorie

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4S$ (533.52)

15 $R_t = 1.84$ min. Methode 2

Beispiel 33: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamin)-benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



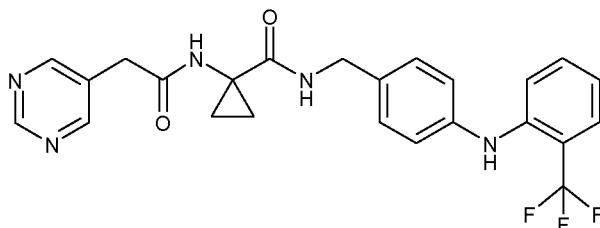
20 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 1-Amino-N-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)-phenylamino)benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 29c) und Pyrimidin-5-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ (473.42)

$R_t = 2.09$ min. Methode 2

25

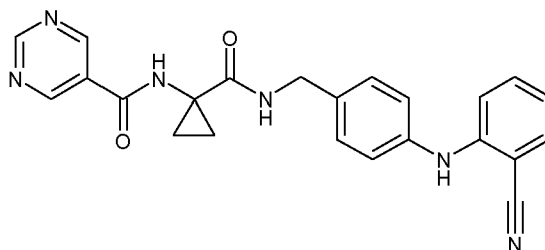
Beispiel 34: 1-(2-(Pyrimidin-5-yl)acetamido)-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)-benzyl)cyclopropancarboxamid



Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 1-Amino-N-(4-(4-fluor-2-(trifluormethyl)-phenylamino)benzyl)cyclopropancarboxamid (aus 29c) und Pyrimidin-5-carbonsäure die
5 Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$ (469.46)
 $R_t = 2.21$ min. Methode 6

10 **Beispiel 35:** Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(2-cyanphenylamin)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid



35a) tert-Butyl-4-aminobenzylcarbamate

Zu 61.85 g (424.4 mmol) 4-Aminomethyl-anilin gelöst in 850 mL Chloroform wurden 92.65
15 g (424.5 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat gegeben und es wurde bei Raumtemperatur gerührt bis kein Edukt mehr vorhanden war. Der Ansatz wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester/Hexan (ca. 3 mL/g) umkristallisiert.

Ausbeute: 66% der Theorie
20 $C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222.28)
 $R_f = 0.49$ Hexan : Essigsäureethylester (1/1)

35b) tert-Butyl-4-(2-cyanphenylamino)benzylcarbamate

Die Reaktion fand unter Schutzgas statt (Stickstoff). Zu 100 mg (0.45 mmol) *tert*-Butyl-
25 4-aminobenzylcarbamate, 138 mg (0.63 mmol) Kaliumsulfat und 98 mg (0.54 mmol)

2-Brombenzonitril in 5 mL Toluol wurden 8 mg (0.01 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium und 17 mg (0.04 mmol) Xantphos gegeben. Man ließ über Nacht bei 110°C rühren und filtrierte anschließend die anorganischen Salze ab. Das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand über eine RP-Säule mit

5 Lösungsmittelgradient (Wasser/Acetonitril + 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 82% der Theorie

$C_{19}H_{21}N_3O_2$ (323.39)

$R_t = 2.57$ min. Methode 2

10 35c) 2-(4-(Aminomethyl)phenylamino)benzonitril 2,2,2-Trifluoracetat

119 mg (0.37 mmol) *tert*-Butyl 4-(2-cyanphenylamino)benzylcarbammat wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 1 mL (13.06 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

15 Ausbeute: 99% der Theorie

$C_{14}H_{13}N_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (337.3)

$R_t = 1.30$ min. Methode 2

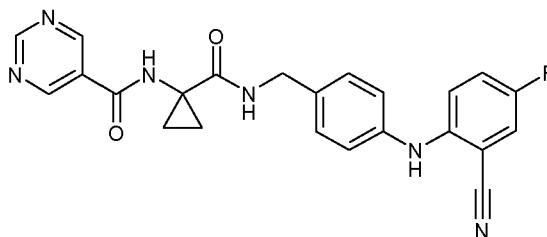
20 35d) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(2-cyanphenylamin)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 2-(4-(Aminomethyl)phenylamino)benzonitril 2,2,2-Trifluoracetat (aus 35c) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{20}N_6O_2$ (412.44)

25 $R_t = 1.84$ min. Methode 2

Beispiel 36: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(2-cyan-4-fluorphenylamin)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



30 36a) *Tert*-butyl-4-(2-cyan-4-fluorphenylamino)benzylcarbammat

Analog Vorschrift (35b) wurde ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbammat (aus 35a), Kaliumsulfat, 2-Brom-5-fluorbenzonitril, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium und Xantphos die Titelverbindung hergestellt.

$C_{19}H_{20}FN_6O_2$ (341.38)

5 $R_t = 2.61$ min. Methode 2

36b) 2-(4-(Aminomethyl)phenylamino)-5-fluorbenzonitril 2,2,2-Trifluoracetat

Analog Vorschrift (35c) wurde ausgehend von *tert*-Butyl-4-(2-cyan-4-fluorphenylamino)-benzylcarbammat und Trifluoressigsäure die Titelverbindung hergestellt.

10 $C_{14}H_{12}FN_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (355.29)

$R_t = 1.39$ min. Methode 2

36c) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(2-cyan-4-fluorphenylamin)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid

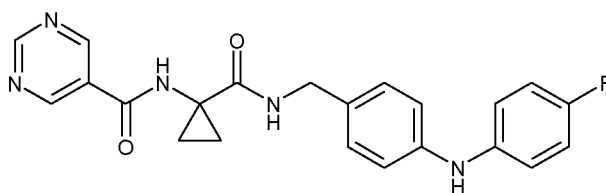
15 Analog Vorschrift (1d) wurde aus 2-(4-(Aminomethyl)phenylamino)-5-fluorbenzonitril 2,2,2-Trifluoracetat (aus 36b) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.43)

$R_t = 1.91$ min. Methode 2

20

Beispiel 37: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-fluorphenylamino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid



37a) 4-(Aminomethyl)-N-(4-fluorophenyl)anilin

25 Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Brom-4-fluor-anilin, 4-Fluorbenzonitril und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{13}FN_2$ (216.25)

37b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(4-fluorphenylamino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

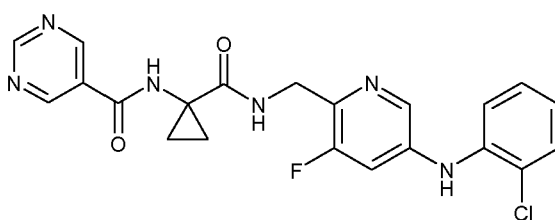
30

Analog Vorschrift (1d) wurde aus 4-(Aminomethyl)-N-(4-fluorphenyl)anilin (aus 37a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{20}FN_5O_2$ (405.43)

5 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 406$

Beispiel 38: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2-chlorphenylamino)-3-fluorpyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



10 38a) 6-(Aminomethyl)-N-(2-chlorphenyl)-5-fluorpyridin-3-amin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Chlor-anilin, 2-Cyan-3,5-difluorpyridin und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{12}H_{11}FN_3$ (251.69)

$R_t = 1.295$ min. Methode 1

15

38b) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-((5-(2-chlorphenylamino)-3-fluorpyridin-2-yl)-methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(2-chlorphenyl)-5-fluorpyridin-3-amin (aus 38a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die

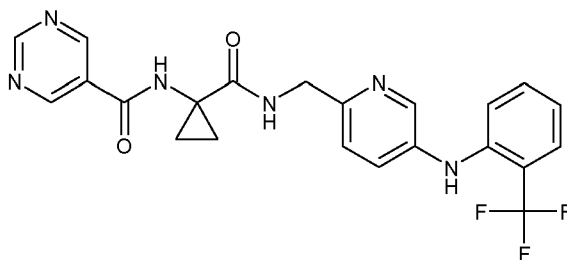
20 Titelverbindung hergestellt.

$C_{21}H_{18}FN_6O_2$ (440.86)

$R_t = 1.73$ min. Methode 1

Beispiel 39: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

25



39a) 6-(Aminomethyl)-N-(2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-(Trifluormethyl)anilin, 5-Fluor-picolinsäurenitril und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{13}H_{12}F_3N_3$ (267.25)
 $R_t = 1.29$ min. Methode 1

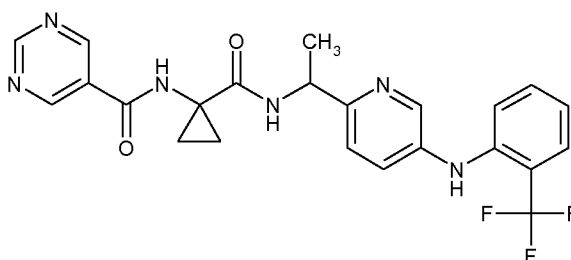
39b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)-methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

10 Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin (aus 39a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$ (456.42)
 $R_t = 1.39$ min. Methode 1

15

Beispiel 40: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(1-(5-(2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



40a) 5-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)picolinsäurenitril

20 820 mg (6.72 mmol) 5-Fluorpicolinsäurenitril und 0.84 mL (6.72 mmol) 2-(Trifluormethyl)anilin in 10 mL DMSO wurden mit 1.51 g (13.43 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf eine wässrige Natriumchlorid-Lösung gegossen und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt
 25 mittels HPLC (Methode 2) gereinigt.

Ausbeute: 54% der Theorie
 $C_{13}H_8F_3N_3$ (263.22)

40b) 1-(5-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon

- 5 Die Reaktion fand unter Schutzgas statt (Stickstoff). Zu 9.34 mL (13.07 mmol) einer 1.4 molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Toluol/THF (3:1) wurden 860 mg (3.27 mmol) 5-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)picolinsäurenitril in 5 mL Diethylether bei -10°C zugetropft und man ließ 15 Minuten bei dieser Temperatur rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit 1 molarer
10 wässriger Salzsäure bei -5°C neutralisiert und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 96% der Theorie
 $C_{14}H_{11}F_3N_2O$ (280.25)
 $R_t = 1.97$ min. Methode 1

15

40c) (Z)-1-(5-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon-oxim

Zu 870 mg (3.1 mmol) 1-(5-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon in 5 mL Ethanol wurden 0.73 mL (12.42 mmol) einer 50%igen wässrigen Hydroxylamin-Lösung gegeben. Man ließ 2 Stunden bei 100°C rühren und destillierte dann die Lösungsmittel ab.

- 20 Ausbeute: 98% der Theorie
 $C_{14}H_{12}F_3N_3O$ (295.26)
 $R_t = 1.75$ min. Methode 1

40d) 6-(1-Aminoethyl)-N-(2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

- 25 900 mg (3.05 mmol) (Z)-1-(5-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon-oxim und 100 mg Raney-Nickel in 25 mL methanolischem Ammoniak wurden 1.5 Tage bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, bis zur Trockne eingedampft und anschließend direkt weiter umgesetzt.

- Ausbeute: 96% der Theorie
30 $C_{14}H_{14}F_3N_3$ (281.28)
 $R_t = 1.33$ min. Methode 1

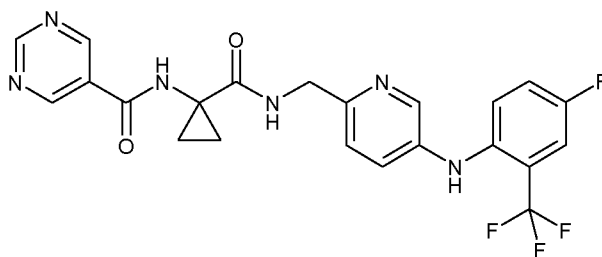
40e) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(1-(5-(2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)-ethylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(1-Aminoethyl)-N-(2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin (aus 40d) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ (470.45)

5 $R_t = 1.46$ min. Methode 1

Beispiel 41: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-((5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



10 41a) 6-(Aminomethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Trifluormethyl-4-fluor-anilin, 2-Cyan-5-fluorpyridin und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{11}F_4N_3$ (285.24)

$R_t = 1.50$ min. Methode 9

15

41b) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-((5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Beispiel (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 41a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

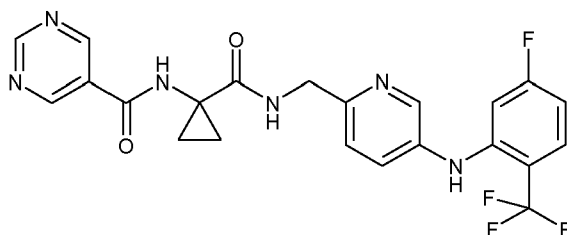
20

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$ (474.41)

$R_t = 2.96$ min. Methode 7

Beispiel 42: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(5-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

25



42a) 6-(Aminomethyl)-N-(5-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Fluor-6-(trifluormethyl)anilin, 2-Cyan-5-fluorpyridin und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{13}H_{11}F_4N_3$ (281.24)
 $R_t = 1.95$ min. Methode 8

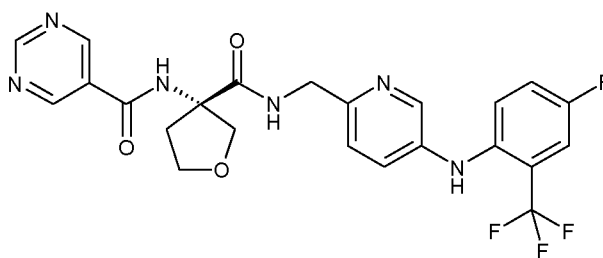
42b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

10 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 6-(Aminomethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin (aus 41a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$ (474.41)
 $R_t = 3.10$ min. Methode 7

15

Beispiel 43: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-((5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid



43a) (S)-Phenethyl-3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat

20 19.37 g (50 mmol) (S)-Phenethyl-3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat (S)-2-hydroxy-2-phenylacetat wurden in 75 mL THF und 75 mL Wasser suspendiert, mit 6.3 g (75 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 14%iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im

Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 85% der Theorie

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.28)

5 $R_t = 1.19$ min. Methode 1

43b) (S)-Phenethyl-3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carboxylat

Zu einer Lösung von 2 g (16.1 mmol) Pyrimidin-5-carbonsäure in 50 mL DMF wurden 4.43 mL (40.3 mmol) N-Methylmorpholin und 5.69 g (17.7 mmol) TBTU gegeben. Man ließ 30
10 Minuten bei Raumtemperatur rühren und versetzte dann mit 3.8 g (16.16 mmol) (S)-Phenethyl-3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bis zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels HPLC (Methode 2) gereinigt.

Ausbeute: 93% der Theorie

15 $C_{18}H_{19}N_3O_4$ (341.36)

$R_t = 1.60$ min. Methode 1

43c) (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure

Zu einer Lösung von 5.14 g (15.1 mmol) (S)-Phenethyl 3-(pyrimidin-5-carboxamido)tetra-
20 hydrofuran-3-carboxylat in 97 mL Ethanol wurden 60.24 mL (60.24 mmol) einer 1 molaren Natronlauge gegeben. Es wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 4 molarer Salzsäure sauer gestellt. Die Reinigung erfolgte mittels HPLC (Methode 2).

Ausbeute: 93% der Theorie

$C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237.21)

25 $R_t = 0.87$ min. Methode 1

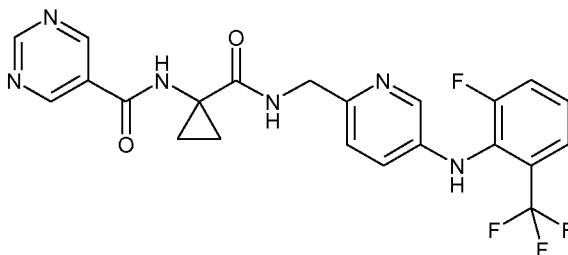
43d) Pyrimidin-5-carbonsäure-(S)-N-(3-((5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)-
30 pyridin-3-amin (aus 41a) und (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 43c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)

$R_t = 2.86$ min. Methode 7

Beispiel 44: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2-fluor-6-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



44a) 6-(Aminomethyl)-N-(2-fluor-6-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

- 5 Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Trifluormethyl-5-fluor-anilin, 2-Cyan-5-fluorpyridin und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{11}F_4N_3$ (285.24)

$R_t = 1.95$ min. Methode 8

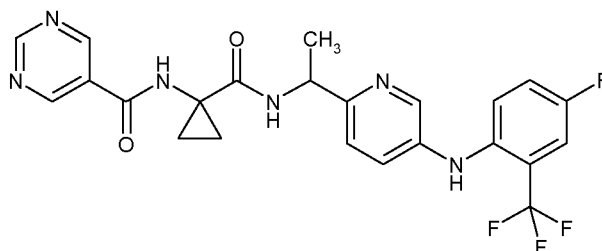
- 10 44b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2-fluor-6-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 6-(Aminomethyl)-N-(2-fluor-6-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin (aus 44a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

- 15 $C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$ (474.41)

$R_t = 2.71$ min. Methode 7

Beispiel 45: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(1-(5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)ethylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



20

45a) 5-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)picolinsäurenitril

Analog Vorschrift (40a) wurde ausgehend von 5-Fluor-picolinsäurenitril, 4-Fluor-2-(trifluormethyl)anilin und Kalium-*tert*-butylat in DMSO die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_8F_3N_3$ (281.21)

- 25 $R_t = 1.40$ min. Methode 4

45b) 1-(5-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon

Analog Vorschrift (40b) wurde aus Methylmagnesiumbromid und 5-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)picolinsäurenitril die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{14}H_{11}F_4N_2O$ (298.24)
 $R_t = 1.43$ min. Methode 4

45c) (E)-1-(5-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon-oxim

10 Analog Vorschrift (40c) wurde ausgehend von 1-(5-(2-(Trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon und einer 50%igen wässrigen Hydroxylamin-Lösung die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{11}F_4N_3O$ (313.25)
 $R_t = 1.31$ min. Methode 4

15 45d) 6-(1-Aminoethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (40d) wurde ausgehend von (E)-1-(5-(4-Fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethanon-oxim und Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{14}F_4N_3$ (299.27)
 $R_t = 1.65$ min. Methode 9

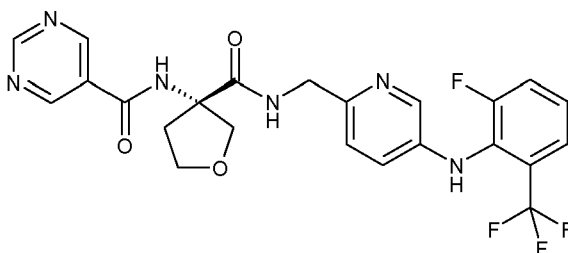
20

45e) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(1-(5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)ethylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

25 Analog Vorschrift (1d) wurden 6-(1-Aminoethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin (aus 45d) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) zur Titelverbindung umgesetzt.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)
 $R_t = 3.01$ min. Methode 7

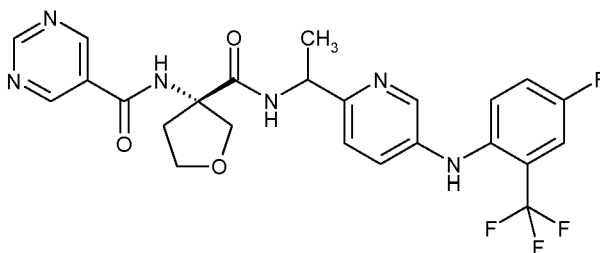
30 Beispiel 46: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-((5-(2-fluor-6-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid



Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 41a) und (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 43c) die Titelverbindung erhalten.

5 $C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)
 $R_t = 2.74$ min. Methode 7

Beispiel 47: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(-3-(1-(5-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)-amino)pyridin-2-yl)ethylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid

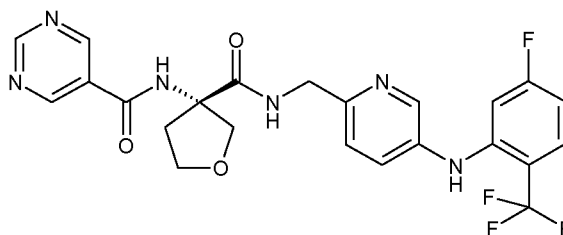


10

Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(1-Aminoethyl)-N-(4-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 45d) und (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 43c) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.46)
 15 $R_t = 3.00$ min. Methode 7

Beispiel 48: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(3-((5-(5-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)-amino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)amid

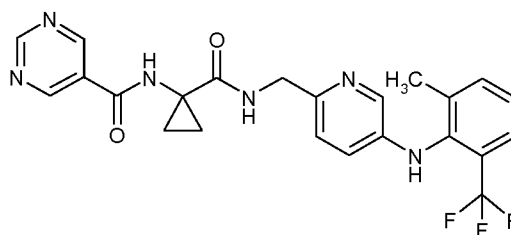


Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(5-fluor-2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 42a) und (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure (aus 43c) die Titelverbindung erhalten.

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)

5 $R_t = 3.15$ min. Methode 7

Beispiel 49: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2-methyl-6-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



10 49a) 6-(Aminomethyl)-N-(2-methyl-6-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (1c) wurde aus 2-Methyl-6-(trifluormethyl)-anilin und 2-Cyan-5-fluor-pyridin mit Raney-Nickel als Katalysator die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{14}F_3N_3$ (281.28)

$R_t = 1.52$ min. Methode 2

15

49b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2-methyl-6-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(2-methyl-6-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 49a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

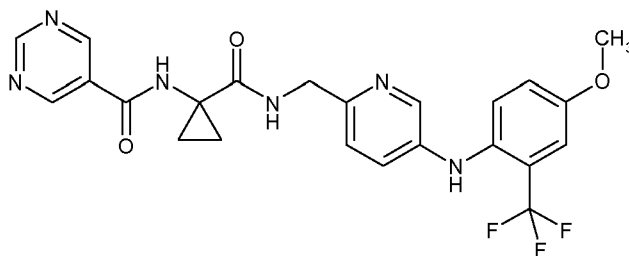
20

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$ (470.45)

$R_t = 1.57$ min. Methode 2

Beispiel 50: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

25



50a) 6-(Aminomethyl)-N-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 2-Amino-5-methoxybenzotrifluorid und 2-Cyan-5-fluorpyridin mit Raney-Nickel als Katalysator die Titelverbindung hergestellt.

5 $C_{14}H_{14}F_3N_3O$ (297.28)

$R_f = 0.21$ Essigsäureethylester / Methanol / Ammoniak = 9:1:0.1

50b) Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-((5-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

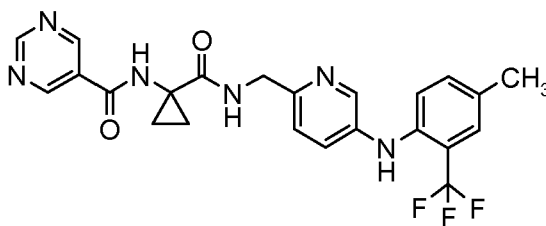
10 Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(4-methoxy-2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 50a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_3$ (486.45)

$R_t = 2.82$ min. Methode 7

15

Beispiel 51: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-methyl-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



51a) 6-(Aminomethyl)-N-(4-methyl-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

20 Analog Vorschrift (1c) wurde aus 2-Amino-5-methylbenzotrifluorid und 2-Cyan-5-fluorpyridin unter Verwendung von Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{14}F_3N_3$ (281.28)

$R_t = 1.63$ min. Methode 2

51b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-methyl-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

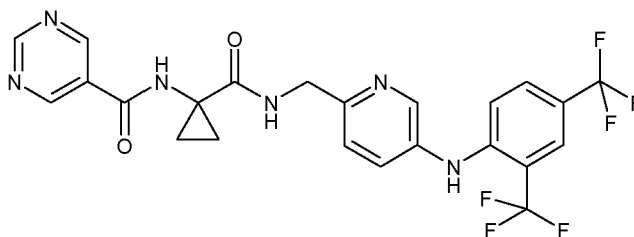
Zu einer Lösung von 50 mg (0.24 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) in 2 mL THF wurden 0.1 mL (0.56 mmol) DIPEA und 87 mg (0.27 mmol) O-[(Ethoxycarbonyl)cyanomethylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, gelöst in 0.5 mL DMF, gegeben. Man ließ 15 Minuten bei Raumtemperatur rühren und gab dann 82 mg (0.29 mmol) 6-(Aminomethyl)-N-(4-methyl-2-(trifluormethyl)-phenyl)pyridin-3-amin (aus 51a) in 0.5 mL DMF zu. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mittels HPLC (Microsorb C18; 41.4 x 250 mm mit Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 10/90/0.1 => 100/0/0.1) gereinigt.

Ausbeute: 33% der Theorie

C₂₃H₂₁F₃N₆O₂ (470.45)

R_t= 1.63 min. Methode 2

15 Beispiel 52: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2,4-bis(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



52a) 6-(Aminomethyl)-N-(2,4-bis(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (1c) wurde aus 2,4-Bis(trifluormethyl)anilin und 2-Cyano-5-fluorpyridin unter Verwendung von Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

C₁₄H₁₁F₆N₃ (335.25)

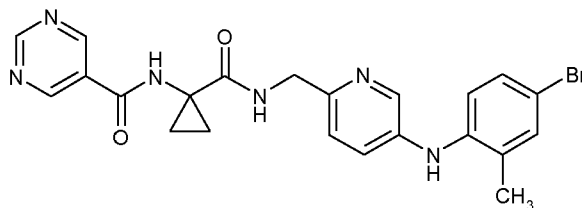
52b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(2,4-bis(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)-methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(2,4-bis(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin (aus 52a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung erhalten.

C₂₃H₁₈F₆N₆O₂ (524.42)

R_t= 3.63 min. Methode 10

Beispiel 53: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-brom-2-methylphenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



53a) 5-(4-Brom-2-(trifluormethyl)phenylamino)picolinonitril

5 Analog Vorschrift (40a) wurde ausgehend von 2-Cyan-5-fluorpyridin, 2-Amino-5-brom-benzotrifluorid und Kalium-*tert*-butylat mit DMSO als Lösungsmittel die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_7BrF_3N_3$ (342.11)

$R_t=2.50$ min. Methode 2

10

53b-1) 6-(Aminomethyl)-N-(4-brom-2-methylphenyl)pyridin-3-amin 2,2,2-Trifluoracetat

Zu einer Lösung von 564 mg (1.65 mmol) 5-(4-Brom-2-(trifluormethyl)phenylamino)picolin-säurenitril in 5 mL THF wurden 1.65 mL (3.3 mmol) 2 molare Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die Salze wurden abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC (mit Lösungsmittelgradient, Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt. Es entstanden 2 Produkte.

15

Ausbeute: 65% der Theorie

$C_{13}H_{14}BrN_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (406.2)

20

$R_t=1.63$ min. Methode 2

53b-2) 6-(Aminomethyl)-N-(4-brom-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Ausbeute: 11% der Theorie

$C_{13}H_{11}BrF_3N_3$ (346.15)

25

$R_t=1.72$ min. Methode 2

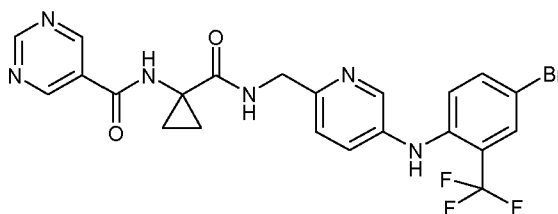
53c) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-brom-2-methylphenylamino)pyridin-2-yl)-methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 6-(Aminomethyl)-N-(4-brom-2-methylphenyl)pyridin-3-amin 2,2,2-Trifluoracetat (aus 53b-1) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{21}BrN_6O_2$ (481.35)

5 $R_t = 1.61$ min. Methode 2

Beispiel 54: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-brom-2-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



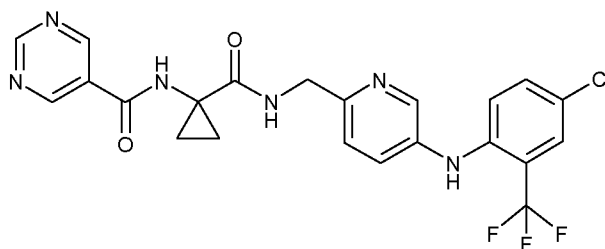
10 Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(4-brom-2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 53b-2) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_2$ (535.32)

$R_t = 1.82$ min. Methode 2

15

Beispiel 55: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-chlor-2-(trifluormethyl)phenylamino)-pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



55a) 5-(4-Chlor-2-(trifluormethyl)phenylamino)picolinnitril

20 Die Reaktion fand unter Schutzgas (Stickstoff) statt. Zu einer Lösung von 100 mg (0.55 mmol) 5-Brom-2-cyanpyridin, 93 μ L (0.66 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzotrifluorid und 167 mg (0.77 mmol) Kaliumphosphat in 5 mL Toluol wurden 21 mg (0.04 mmol) Xantphos und 10 mg (0.01 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium gegeben. Man ließ über Nacht bei 110 °C rühren, filtrierte die Salze ab und engte das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.

25 Der Rückstand wurde mittels HPLC (mit Fliessmittelgradient, Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 68% der Theorie

$C_{13}H_7ClF_3N_3$ (297.66)

$R_t = 2.53$ min. Methode 2

5 55b) 6-(Aminomethyl)-N-(4-chlor-2-(trifluormethyl)phenyl)pyridin-3-amin

Analog Vorschrift (53b) wurde ausgehend von 5-(4-Chlor-2-(trifluormethyl)phenylamino)-picolinsäurenitril und 2 molarer Lithiumaluminiumhydrid-Lösung die Titelverbindung hergestellt.

$C_{13}H_{11}ClF_3N_3$ (301.69)

10 $R_t = 1.72$ min. Methode 2

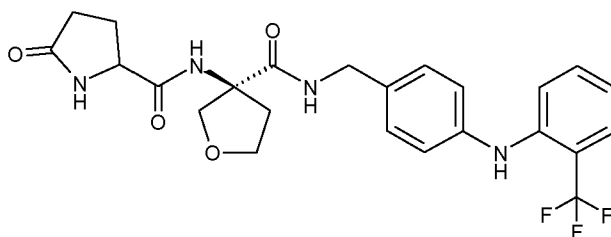
55c) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-((5-(4-chlor-2-(trifluormethyl)phenylamino)pyridin-2-yl)methylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

15 Analog Vorschrift (1d) wurde aus 6-(Aminomethyl)-N-(4-chlor-2-(trifluormethyl)phenyl)-pyridin-3-amin (aus 55b) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung erhalten.

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_2$ (490.87)

$R_t = 1.76$ min. Methode 2

20 Beispiel 56: 5-Oxo-N-((S)-3-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)pyrrolidin-2-carboxamid



56a) (S)-Phenethyl-3-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydrofuran-3-carboxylat

25 Zu einer Lösung von 1.8 g (7.65 mmol) (S)-Phenethyl 3-aminotetrahydrofuran-3-carboxylat (aus 43a) in 30 mL Dichlormethan wurden 2 g (9.18 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 11.29 mL (9.18 mmol) TEA gegeben. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren und gab dann nochmals Di-*tert*-butyldicarbonat und 50 mg Dimethylaminopyridin zu. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in 50 mL Dioxan aufgenommen und 6 Stunden bei 60°C

gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand zwischen Essigsäure-ethylester und 0.5 molarer Kaliumhydrogensulfat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit

- 5 Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 4:1 gereinigt.

Ausbeute: 63% der Theorie

$C_{18}H_{25}NO_5$ (335.39)

$R_t = 2.05$ min. Methode 1

- 10 56b) (S)-3-tert-Butoxycarbonylamino)tetrahydrofuran-3-carbonsäure

Zu einer Lösung von 1.5 g (4.47 mmol) (S)-Phenethyl-3-(tert-butoxycarbonylamino)-tetrahydrofuran-3-carboxylat in 20 mL Ethanol wurden 8.94 mL (17.89 mmol) 2 molare Natronlauge gegeben. Man ließ 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren und gab dann 8.94 mL (17.89 mmol) 2 molare Salzsäure zu. Der Ansatz wurde eingengt, der

- 15 Rückstand in Ethanol suspendiert und die Salze abgesaugt. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und roh weiter umgesetzt.

Ausbeute: 100% der Theorie

$C_{10}H_{17}NO_5$ (231.25)

$R_t = 1.53$ min. Methode 1

20

- 56c) (S)-tert-butyl-3-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-ylcarbamate

Analog Vorschrift (1d) wurde aus N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin (aus 4a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 56b) die

- 25 Titelverbindung erhalten.

$C_{24}H_{28}F_3N_3O_4$ (479.49)

- 56d) (S)-3-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid

- 30 2 g (4.17 mmol) (S)-tert-Butyl-3-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)-tetrahydrofuran-3-ylcarbamate wurden in 15 mL eines 1:1 Gemisches aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen der Reaktionsmischung wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst, mit 4 molarer Natronlauge basisch gestellt und auf eine Phasentrennkartusche gegeben. Das Filtrat

wurde vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel mit Cyclohexan / Essigsäureethylester im Verhältnis 1:1 und dann ein zweites Mal mit Dichlormethan / Methanol im Verhältnis 9:1 chromatographiert.

Ausbeute: 77% der Theorie

5 $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2$ (379.38)

$R_t = 1.97$ min. Methode 6

56e) (S)-5-Oxo-N-(-3-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzylcarbamoyl)tetrahydrofuran-3-yl)pyrrolidin-2-carboxamid

10 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von (S)-3-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid (aus 56d) und 5-Oxopyrrolidin-2-carbonsäure die Titelverbindung hergestellt.

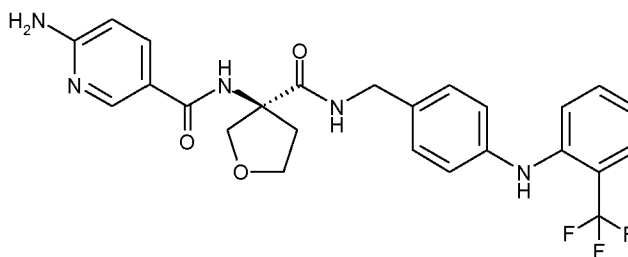
$C_{24}H_{25}F_3N_4O_4$ (490.49)

$R_t = 1.84$ min. Methode 5

15

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele 57 bis 107 wurden analog der Durchführungsvorschrift (1d) aus (S)-3-Amino-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxamid und den entsprechenden Säuren erhalten.

20 Beispiel 57: (S)-6-Amino-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nikotinamid

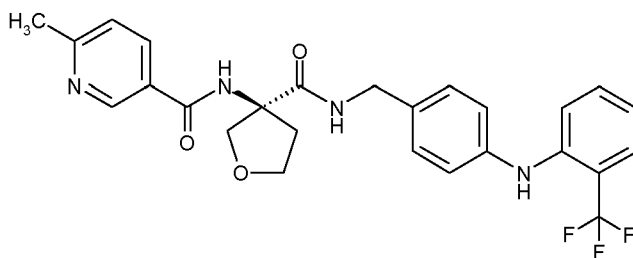


$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)

$R_t = 1.66$ min. Methode 5

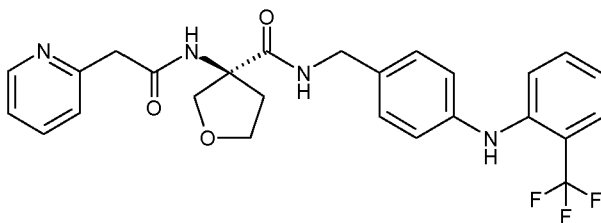
25

Beispiel 58: (S)-6-Methyl-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nikotinamid



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$ (498.5)
 $R_t = 1.69$ min. Methode 5

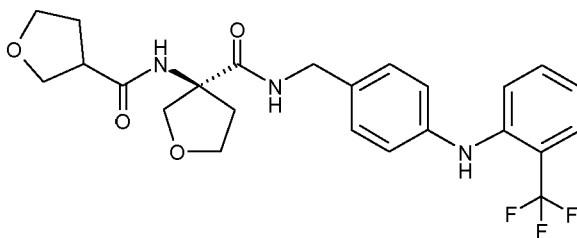
- 5 Beispiel 59: 3-(2-Pyridin-2-yl-acetylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure 4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$ (498.5)
 $R_t = 1.64$ min. Methode 5

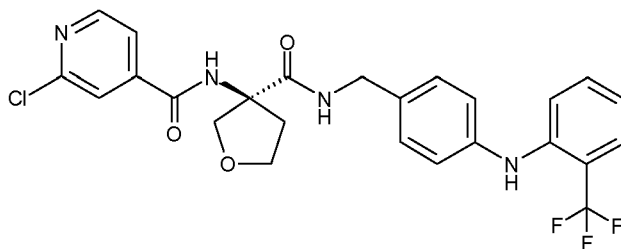
10

- Beispiel 60: (S)-3-[(Tetrahydrofuran-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



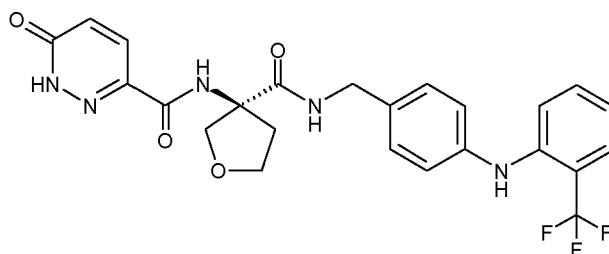
$C_{24}H_{26}F_3N_3O_4$ (477.5)
 15 $R_t = 1.96$ min. Methode 5

- Beispiel 61: (S)-2-Chlor-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-isonikotinamid



$C_{25}H_{22}ClF_3N_4O_3$ (518.9)
 $R_t = 2.15$ min. Methode 5

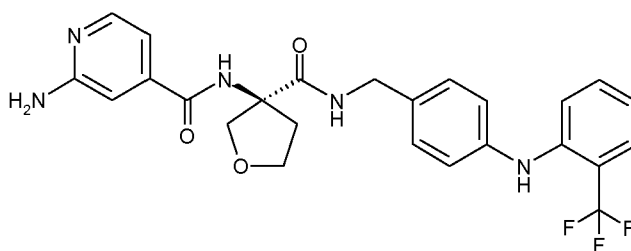
- 5 Beispiel 62: (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-3-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$ (501.5)
 $R_t = 1.91$ min. Methode 5

10

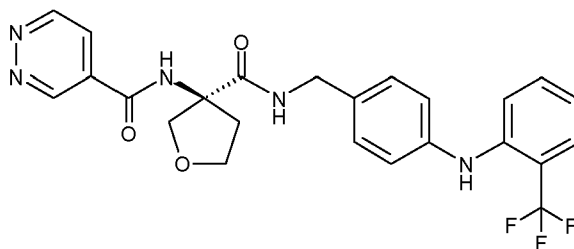
- Beispiel 63: (S)-2-Amino-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-isonikotinamid



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)
 $R_t = 1.64$ min. Methode 5

15

- Beispiel 64: (S)-Pyridazin-4-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

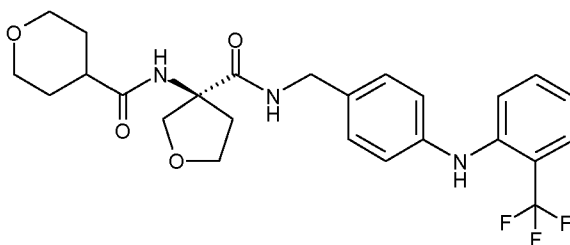
C₂₄H₂₂F₃N₅O₃

(485.5)

R_t = 1.92 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 65: (S)-Tetrahydropyran-4-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

C₂₅H₂₈F₃N₃O₄

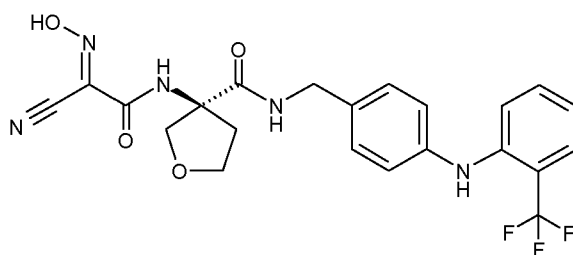
(491.5)

R_t = 1.97 min.

Methode 5

10

- Beispiel 66: (S)-3-(2-Cyan-2-hydroxyimino-acetyl-amino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

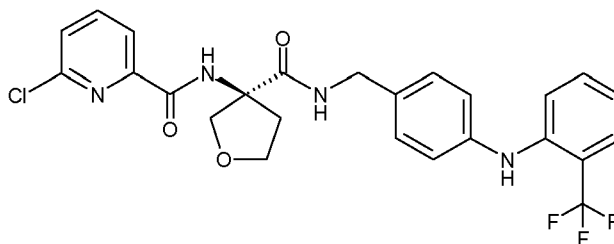
C₂₂H₂₀F₃N₅O₄

(475.4)

15 R_t = 2.07 min.

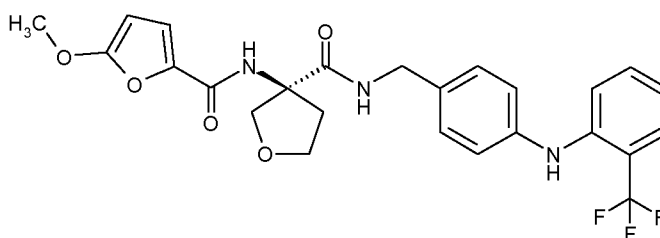
Methode 5

- Beispiel 67: (S)-6-Chlor-pyridin-2-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{25}H_{22}ClF_3N_4O_3$ (518.9)
 $R_t = 2.25$ min. Methode 5

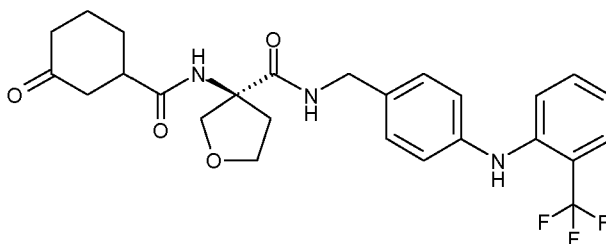
- 5 Beispiel 68: (S)-5-Methoxy-furan-2-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{25}H_{24}F_3N_3O_5$ (503.5)
 $R_t = 2.12$ min. Methode 5

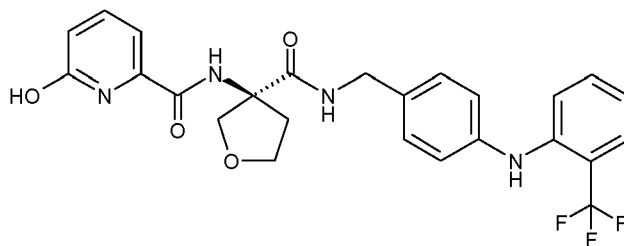
10

- Beispiel 69: (S)-3-[(3-Oxo-cyclohexanecarbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



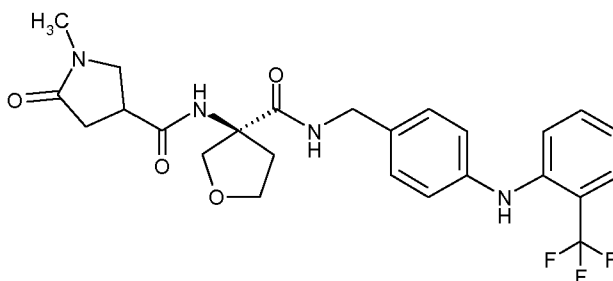
$C_{26}H_{28}F_3N_3O_4$ (503.5)
 15 $R_t = 2.00$ min. Methode 5

- Beispiel 70: (S)-6-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4$ (500.5)
 $R_t = 1.94$ min. Methode 5

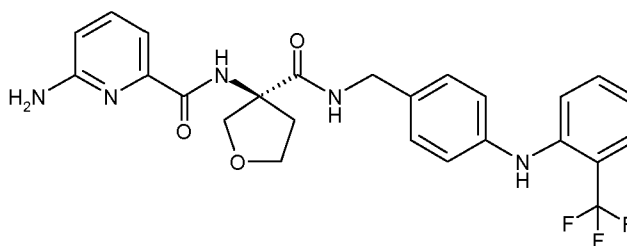
- 5 Beispiel 71: (S)-1-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$ (504.5)
 $R_t = 1.85$ min. Methode 5

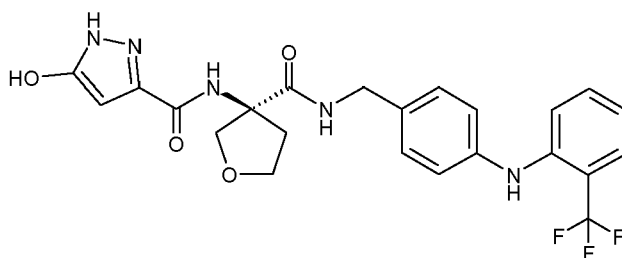
10

- Beispiel 72: (S)-6-Amino-pyridin-2-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



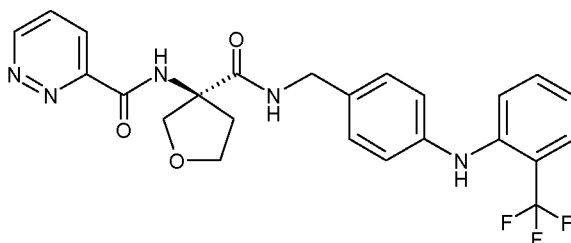
$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)
 15 $R_t = 1.72$ min. Methode 5

- Beispiel 73: (S)-5-Hydroxy-1H-pyrazol-3-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_4$ (489.5)
 $R_t = 1.89$ min. Methode 5

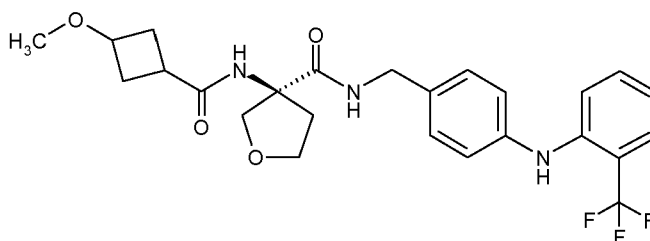
- 5 Beispiel 74: (S)-Pyridazin-3-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.5)
 $R_t = 2.02$ min. Methode 5

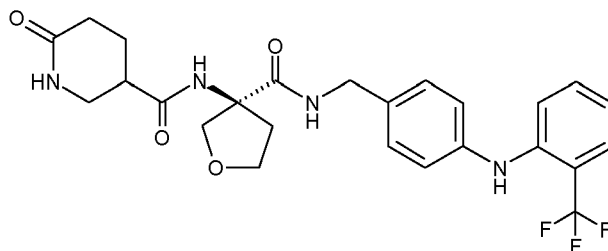
10

- Beispiel 75: (S)-3-[(3-Methoxy-cyclobutancarbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ (491.5)
 15 $R_t = 2.02$ min. Methode 5

- Beispiel 76: (S)-6-Oxo-piperidin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

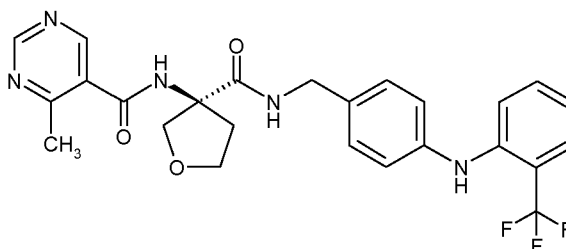
C₂₅H₂₇F₃N₄O₄

(504.5)

R_t = 1.81 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 77: (S)-4-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

C₂₅H₂₄F₃N₅O₃

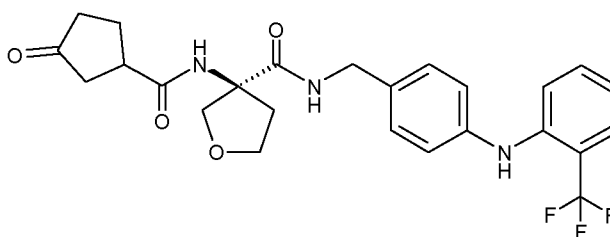
(499.5)

R_t = 1.96 min.

Methode 5

10

- Beispiel 78: (S)-3-[(3-Oxo-cyclopentancarbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

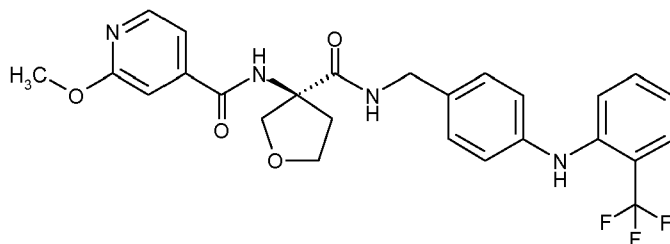
C₂₅H₂₆F₃N₃O₄

(489.5)

15 R_t = 1.97 min.

Methode 5

- Beispiel 79: (S)-2-Methoxy-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-isonikotinamid

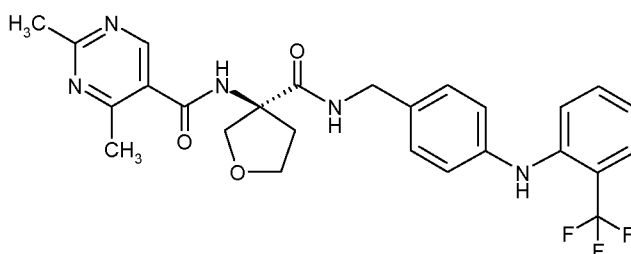
C₂₆H₂₅F₃N₄O₄

(514.5)

R_t = 2.11 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 80: (S)-2,4-Dimethyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

C₂₆H₂₆F₃N₅O₃

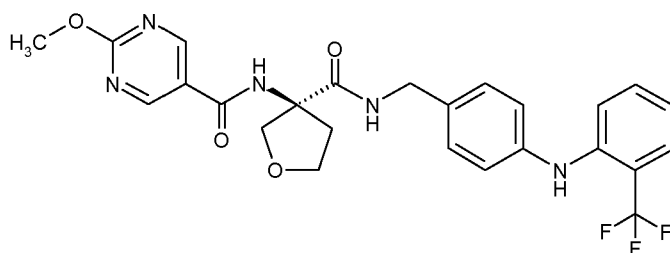
(513.5)

R_t = 1.95 min.

Methode 5

10

- Beispiel 81: (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

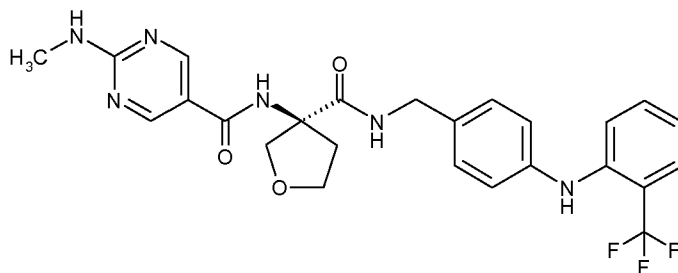
C₂₅H₂₄F₃N₅O₄

(515.5)

15 R_t = 2.04 min.

Methode 5

- Beispiel 82: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

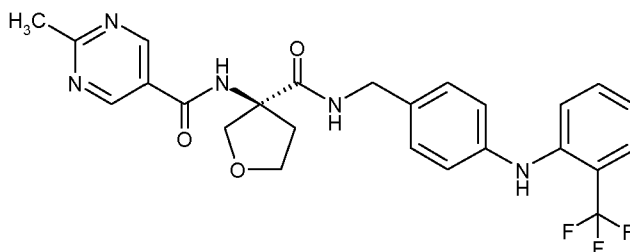
C₂₅H₂₅F₃N₆O₃

(514.5)

R_t = 1.91 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 83: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

C₂₅H₂₄F₃N₅O₃

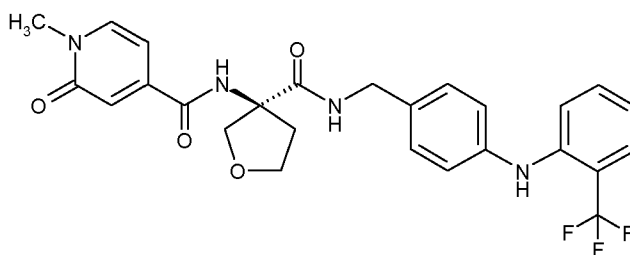
(499.5)

R_t = 1.97 min.

Methode 5

10

- Beispiel 84: (S)-1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluoromethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

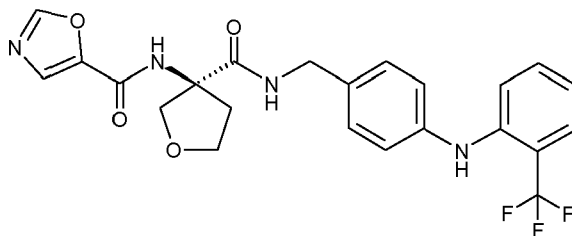
C₂₆H₂₅F₃N₄O₄

(514.5)

15 R_t = 1.90 min.

Methode 5

- Beispiel 85: (S)-Oxazol-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

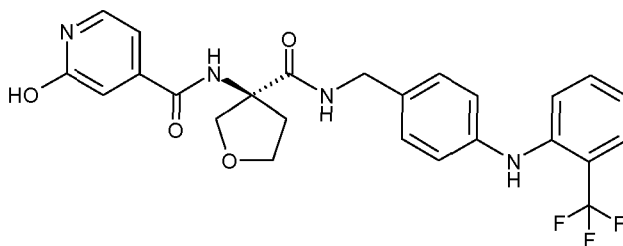
C₂₃H₂₁F₃N₄O₄

(474.4)

R_t = 1.97 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 86: (S)-2-Hydroxy-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-isonikotinamid

C₂₅H₂₃F₃N₄O₄

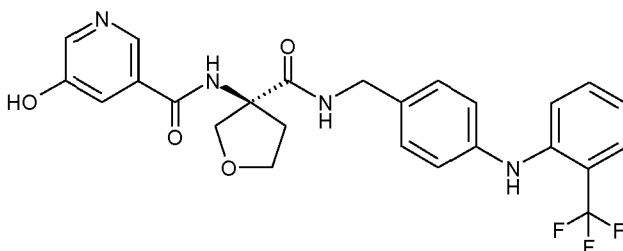
(500.5)

R_t = 1.85 min.

Methode 5

10

- Beispiel 87: (S)-5-Hydroxy-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nikotinamid

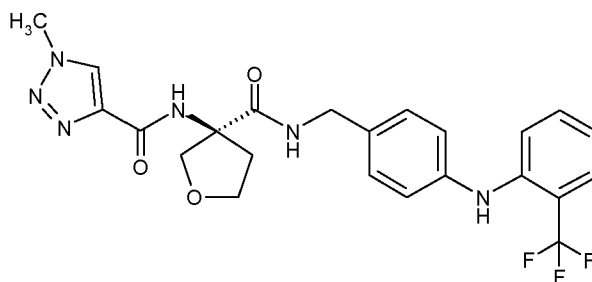
C₂₅H₂₃F₃N₄O₄

(500.5)

15 R_t = 1.72 min.

Methode 5

- Beispiel 88: (S)-1-Methyl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

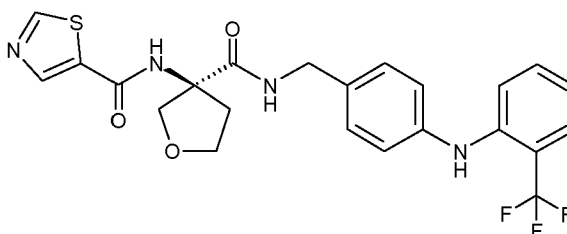
C₂₃H₂₃F₃N₆O₃

(488.5)

R_t = 1.99 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 89: (S)-Thiazol-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

C₂₃H₂₁F₃N₄O₃S

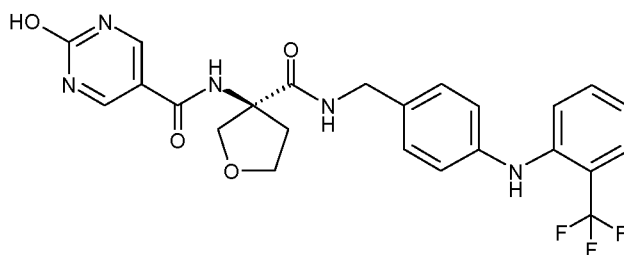
(490.5)

R_t = 2.01 min.

Methode 5

10

- Beispiel 90: (S)-2-Hydroxy-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

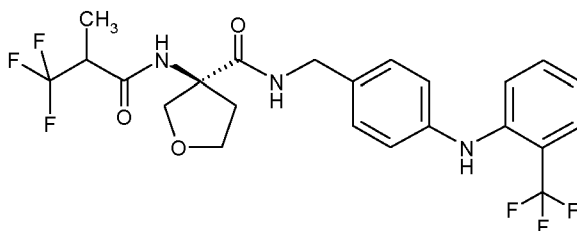
C₂₄H₂₂F₃N₅O₄

(501.5)

15 R_t = 1.79 min.

Methode 5

- Beispiel 91: (S)-3-(3,3,3-Trifluor-2-methyl-propionylamino)-tetrahydrofuran-3-carbon-säure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

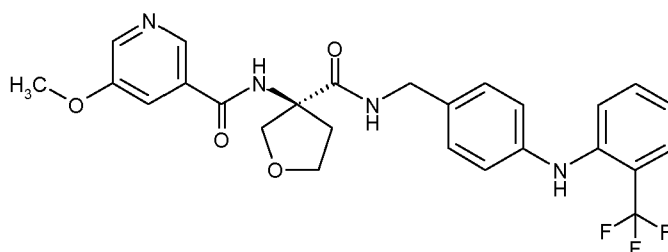
C₂₃H₂₃F₆N₃O₃

(503.4)

R_t = 2.18 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 92: (S)-5-Methoxy-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nikotinamid

C₂₆H₂₅F₃N₄O₄

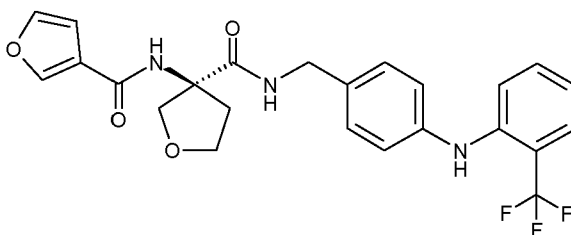
(514.5)

R_t = 1.85 min.

Methode 5

10

- Beispiel 93: (S)-Furan-3-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

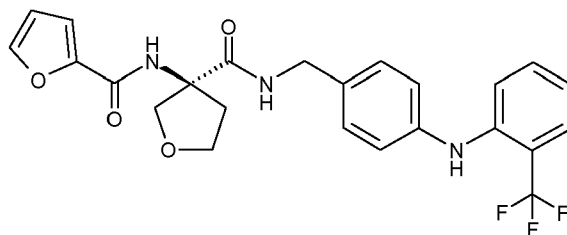
C₂₄H₂₂F₃N₃O₄

(473.4)

15 R_t = 2.09 min.

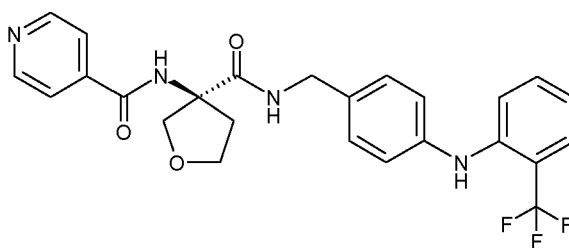
Methode 5

- Beispiel 94: (S)-Furan-2-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$ (473.4)
 $R_t = 2.08$ min. Methode 5

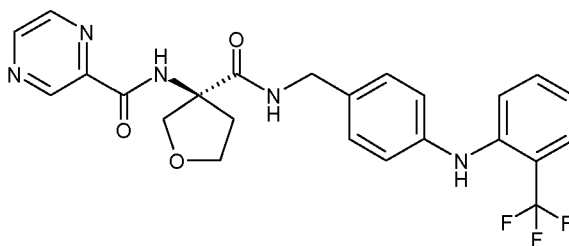
- 5 Beispiel 95: (S)-N-{3-[4-(2-Trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-isonikotinamid



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_3$ (484.5)
 $R_t = 1.71$ min. Methode 5

10

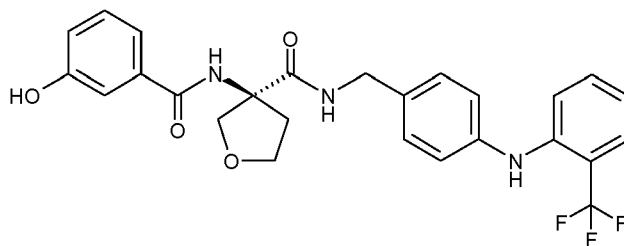
- Beispiel 96: (S)-Pyrazin-2-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.5)
 $R_t = 2.06$ min. Methode 5

15

- Beispiel 97: (S)-3-(3-Hydroxy-benzoylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

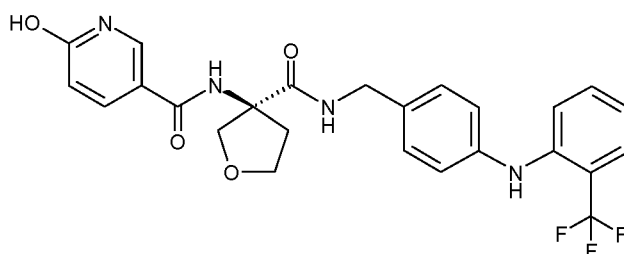
C₂₆H₂₄F₃N₃O₄

(499.5)

R_t = 2.03 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 98: (S)-6-Hydroxy-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nikotinamid

C₂₅H₂₃F₃N₄O₄

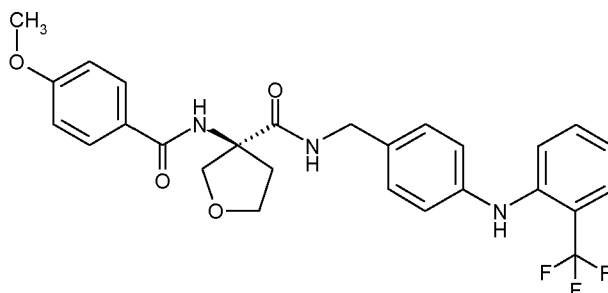
(500.5)

R_t = 1.84 min.

Methode 5

10

- Beispiel 99: (S)-3-(4-Methoxy-benzoylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

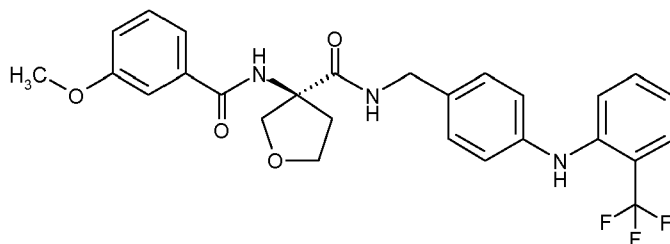
C₂₇H₂₆F₃N₃O₄

(513.5)

15 R_t = 2.16 min.

Methode 5

- Beispiel 100: (S)-3-(3-Methoxy-benzoylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

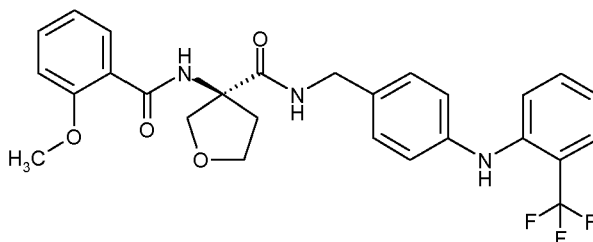
C₂₇H₂₆F₃N₃O₄

(513.5)

R_t = 2.18 min.

Methode 5

- 5 Beispiel 101: (S)-3-(2-Methoxy-benzoylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

C₂₇H₂₆F₃N₃O₄

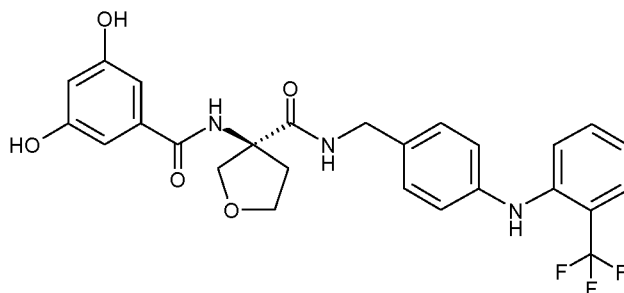
(513.5)

R_t = 2.22 min.

Methode 5

10

- Beispiel 102: (S)-3-(3,5-Dihydroxy-benzoylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid

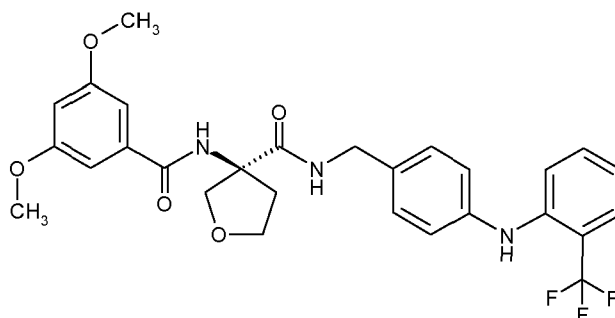
C₂₆H₂₄F₃N₃O₅

(515.5)

15 R_t = 1.93 min.

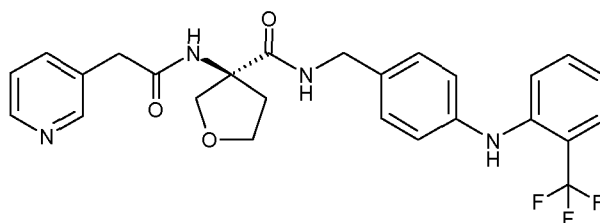
Methode 5

- Beispiel 103: (S)-3-(3,5-Dimethoxy-benzoylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{28}H_{28}F_3N_3O_5$ (543.5)
 $R_t = 2.20$ min. Methode 5

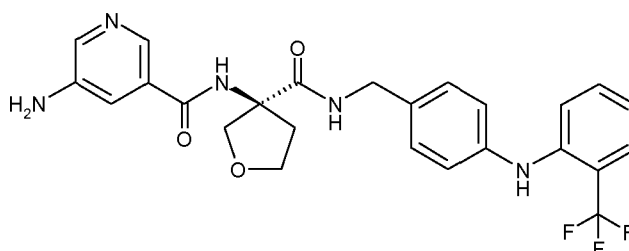
- 5 Beispiel 104: (S)-3-(2-Pyridin-3-yl-acetylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylamid



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$ (498.5)
 $R_t = 1.64$ min. Methode 5

10

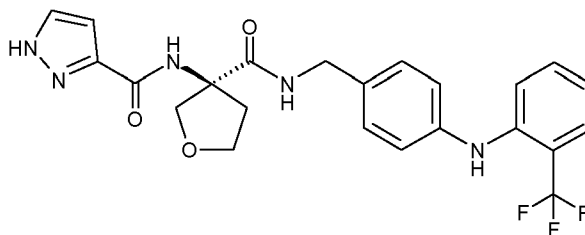
- Beispiel 105: (S)-5-Amino-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nikotinamid



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)
 $R_t = 1.65$ min. Methode 5

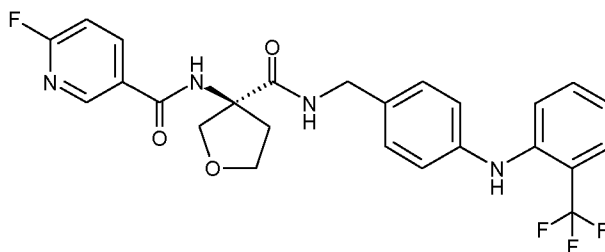
15

- Beispiel 106: (S)-1H-Pyrazol-3-carbonsäure {3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$ (473.5)
 $R_t = 1.96$ min. Methode 5

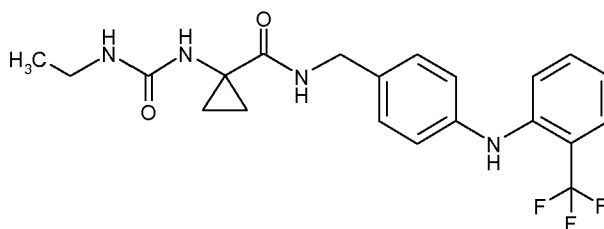
- 5 Beispiel 107: (S)-6-Fluor-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nikotinamid



$C_{25}H_{22}F_4N_4O_3$ (502.5)
 $R_t = 2.10$ min. Methode 5

10

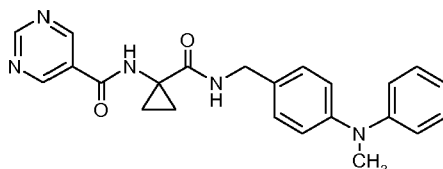
- Beispiel 108: 1-(3-Ethylureido)-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)cyclopropan-carboxamid



- Eine Lösung von 55 mg (0.16 mmol) 1-Amin-N-(4-(2-(trifluormethyl)phenylamino)benzyl)-cyclopropan-carboxamid (aus 5a) in 2 mL Dichlormethan wurde mit 68 μ L (0.49 mmol) TEA und 16 μ L (0.2 mmol) Ethylisocyanat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde noch dreimal Ethylisocyanat zugegeben und weiter bei Raumtemperatur bzw. bei 60°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingeeengt und über eine RP-HPLC-MS mit Fließmittel-Gradient (Wasser/Acetonitril = 1:1 bis 1:20 + 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.
- 20 Ausbeute: 79% der Theorie

$C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$ (420.43)
 $R_t = 2.27$ min. Methode 5

Beispiel 109: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(methyl(phenyl)amino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid



109a) 4-(Aminomethyl)-N-methyl-N-phenylanilin

Analog Vorschrift (1c) wurde aus N-Methylanilin und 4-Fluorbenzonitril die Titelverbindung hergestellt.

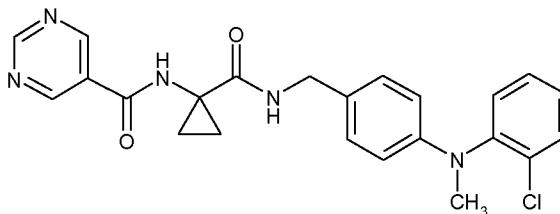
$C_{14}H_{16}N_2$ (212.3)

109b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(methyl(phenyl)amino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 4-(Aminomethyl)-N-methyl-N-phenylanilin (aus 109a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{23}N_5O_2$ (401.47)
 $R_t = 2.87$ min. Methode 5

Beispiel 110: Pyrimidin-5-carbonsäure- N-(1-(4-((2-chlorphenyl)(methyl)amino)-benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



110a) N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-chlor-N-methylanilin

Analog Beispiel (1c) wurde ausgehend von 2-Chlor-N-methylanilin und 4-Fluorbenzonitril die Titelverbindung hergestellt.

$C_{14}H_{15}ClN_2$ (246.74)

110b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-((2-chlorphenyl)(methyl)amino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid

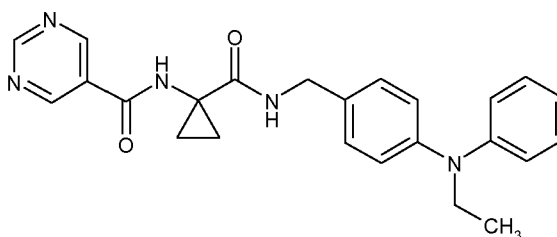
Analog Beispiel (1d) wurde ausgehend von N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-chlor-N-methylanilin (aus 110a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b)

5 die Titelverbindung hergestellt.

$C_{23}H_{22}ClN_5O_2$ (435.91)

$R_t = 2.23$ min. Methode 11

10 Beispiel 111: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(ethyl(phenyl)amino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid



111a) 4-(Aminomethyl)-N-ethyl-N-phenylanilin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von N-Ethylanilin und 4-Fluorbenzonitril die Titelverbindung hergestellt.

15 $C_{15}H_{18}N_2$ (226.32)

111b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(ethyl(phenyl)amino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid

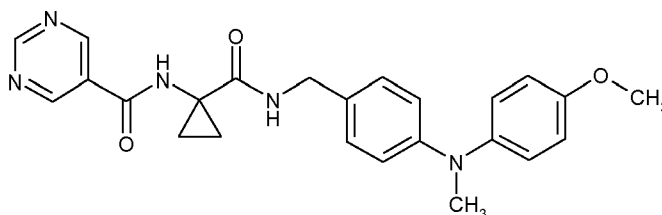
Analog Vorschrift (1d) wurde aus 4-(Aminomethyl)-N-ethyl-N-phenylanilin (aus 111a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

20

$C_{24}H_{25}N_5O_2$ (415.49)

$R_t = 2.26$ min. Methode 11

25 Beispiel 112: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-((4-methoxyphenyl)(methyl)amino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid



111a) 4-(Aminomethyl)-N-(4-methoxyphenyl)-N-methylanilin

Analog Vorschrift (1c) wurde ausgehend von 4-Methoxy-N-methylanilin und 4-Fluorbenzonitril unter Verwendung von Raney-Nickel die Titelverbindung hergestellt.

5 C₁₅H₁₈N₂O (242.32)

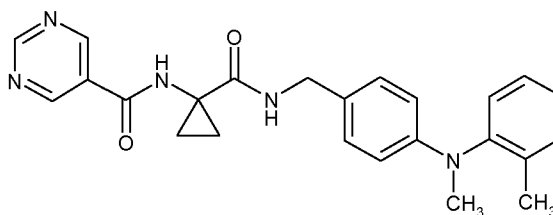
112b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-((4-methoxyphenyl)(methyl)amino)benzylcarbamoyl)cyclopropyl)amid

10 Analog Vorschrift (1d) wurde ausgehend von 4-(Aminomethyl)-N-(4-methoxyphenyl)-N-methylanilin (aus 112a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung erhalten.

C₂₄H₂₅N₅O₃ (431.49)

R_t = 2.13 min. Methode 11

15 Beispiel 113: Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(methyl(o-tolyl)amino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid



113a) N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-chlor-N-methylanilin

20 Analog Vorschrift (1c) wurden N-Methyl-o-toluidin und 4-Fluorbenzonitril unter Verwendung Raney-Nickel zur Titelverbindung umgesetzt.

C₁₅H₁₈N₂ (226.32)

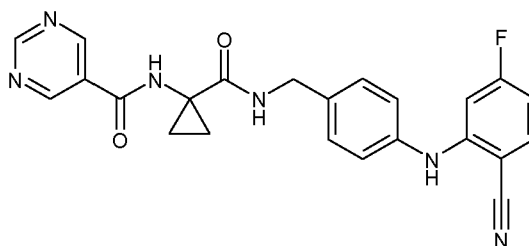
113b) Pyrimidin-5-carbonsäure-N-(1-(4-(methyl(o-tolyl)amino)benzylcarbamoyl)-cyclopropyl)amid

Analog Vorschrift (1d) wurde aus N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-chlor-N-methylanilin (aus 113a) und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure (aus 1b) die Titelverbindung hergestellt.

$C_{24}H_{25}N_5O_2$ (415.49)

5 $R_t = 2.26$ min. Methode 11

Beispiel 114: Pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyan-5-fluor-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-cyclopropyl}-amid



10 114a) [4-(2-Cyan-5-fluor-phenylamino)-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Herstellung in Analogie zur Vorschrift (55a) aus 2-Brom-4-fluor-benzonitril und (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester.

Ausbeute: 60% der Theorie

$C_{19}H_{20}FN_3O_2$ (341.38)

15 $R_t = 2.65$ min. Methode 12

114b) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-4-fluor-benzonitril Di-trifluoracetat

92 mg (0.27 mmol) [4-(2-Cyan-5-fluor-phenylamino)-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester wurden in 1 mL Trifluoressigsäure und 5 mL Dichlormethan 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 96% der Theorie

$C_{14}H_{12}FN_3 \cdot 2 C_2HF_3O_2$ (469.31)

$R_t = 1.41$ min. Methode 12

25

114c) Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(2-cyan-5-fluor-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid

Zu einer Lösung von 54 mg (0.26 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure in 5 mL DMF wurden 83 mg (0.21 mmol) TBTU, 146 μ L (1.0 mmol) Triethyl-

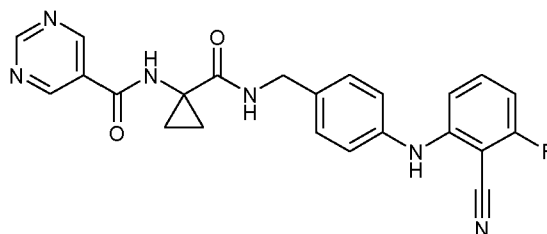
amin und 122 mg (0.21 mmol) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-4-fluor-benzonitril Di-tri-fluoracetat gegeben. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren und destillierte dann die Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittel-Gradient, Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressig-säure).

Ausbeute: 69% der Theorie

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.44)

$R_t = 1.91$ min. Methode 12

- 10 Beispiel 115: Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(2-cyan-3-fluor-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-cyclopropyl}-amid



115a) 4-(2-Cyan-3-fluor-phenylamino)-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Die Titelverbindung wurde aus 2-Brom-6-fluor-benzonitril und (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester analog zu Vorschrift (55a) erhalten.

$C_{19}H_{20}FN_3O_2$ (341.38)

$R_t = 2.65$ min. Methode 12

115b) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-6-fluor-benzonitril Di-trifluoracetat

- 20 Aus [4-(2-Cyan-3-fluor-phenylamino)-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester wurde die Titelverbindung analog zu Vorschrift (114b) hergestellt.

$C_{14}H_{12}FN_3 \cdot 2 C_2HF_3O_2$ (469.31)

$R_t = 1.46$ min. Methode 12

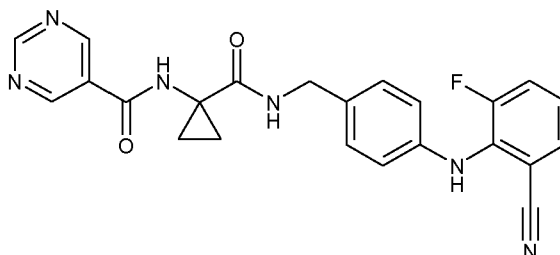
- 25 115c) Pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyan-3-fluor-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid

Die Titelverbindung wurde analog zu Vorschrift (114c) aus 2-(4-Aminomethyl-phenyl-amino)-6-fluor-benzonitril Di-trifluoracetat und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclo-propancarbonsäure erhalten.

- 30 Ausbeute: 44% der Theorie

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.44)
 $R_t = 1.94$ min. Methode 12

Beispiel 116: Pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyan-6-fluor-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-cyclopropyl}-amid



116a) [4-(2-Cyan-6-fluor-phenylamino)-benzyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester

Die Titelverbindung wurde aus 2-Brom-3-fluor-benzonitril und (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester nach Vorschrift (55a) hergestellt.

$C_{19}H_{20}FN_3O_2$ (341.38)
 $R_t = 2.50$ min. Methode 12

116b) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-3-fluor-benzonitril Di-trifluoracetat

Herstellung der Titelverbindung aus [4-(2-Cyan-6-fluor-phenylamino)-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester analog zu Vorschrift (114b).

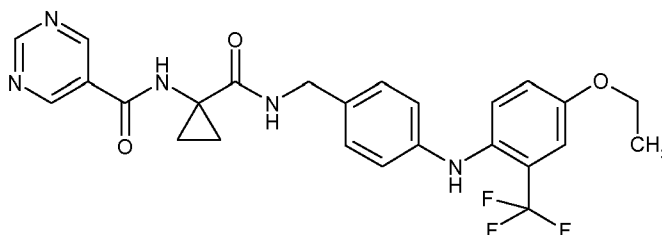
$C_{14}H_{12}FN_3 \cdot 2 C_2HF_3O_2$ (469.31)
 $R_t = 1.27$ min. Methode 12

116c) Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(2-cyan-6-fluor-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid

Die Titelverbindung wurde analog zu Vorschrift (114c) aus 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-3-fluor-benzonitril Di-trifluoracetat und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure hergestellt.

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.44)
 $R_t = 1.78$ min. Methode 12

Beispiel 117: Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(4-ethoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



117a) 4-(4-Ethoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril

276 mg (2.28 mmol) 4-Fluor-benzonitril und 550 mg (2.28 mmol) 4-Ethoxy-2-trifluor-methyl-phenylamin-Hydrochlorid wurden in 10 mL DMSO gelöst und unter Eiskühlung mit
 5 639 mg (5.69 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester = 9:1).

10 Ausbeute: 20% der Theorie

$C_{16}H_{13}F_3N_2O$ (306.28)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 307$

117b) (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-ethoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

15 140 mg (0.46 mmol) 4-(4-Ethoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril in 10 mL methanolischem Ammoniak wurden mit Raney-Nickel als Katalysator bei 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit.

$C_{16}H_{17}F_3N_2O$ (310.31)

20

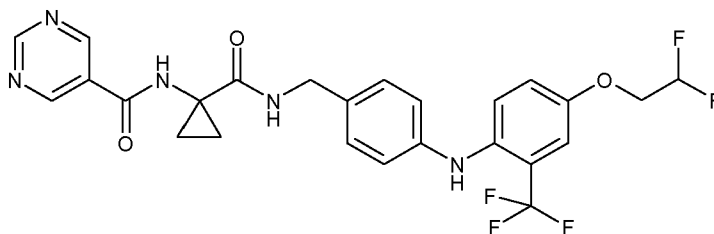
117c) Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(4-ethoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-cyclopropyl}-amid

1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure und (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-ethoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt. Nach
 25 Reaktionsende wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Essigsäure-ethylester versetzt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt (Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.49)

30 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 500$

Beispiel 118: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{4-[4-(2,2-difluor-ethoxy)-2-trifluormethyl-phenylamino]-benzylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid Hydrochlorid



5 118a) 4-[4-(2,2-Difluor-ethoxy)-2-trifluormethyl-phenylamino]-benzonitril

Die Titelverbindung wurde in Analogie zu Vorschrift (117a) aus 4-Fluor-benzonitril und 4-(2,2-Difluor-ethoxy)-2-trifluormethyl-phenylamin erhalten.

Ausbeute: 32% der Theorie

$C_{16}H_{11}F_5N_2O$ (342.26)

10 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 343$

118b) (4-Aminomethyl-phenyl)-[4-(2,2-difluor-ethoxy)-2-trifluormethyl-phenyl]-amin

Die Titelverbindung wurde analog Vorschrift (117b) aus 4-[4-(2,2-Difluor-ethoxy)-2-trifluormethyl-phenylamino]-benzonitril hergestellt.

15 $C_{16}H_{15}F_5N_2O$ (346.30)

Massenspektroskopie $[M+H-NH_3]^+ = 330$

118c) Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{4-[4-(2,2-difluor-ethoxy)-2-trifluormethylphenylamino]-benzylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid Hydrochlorid

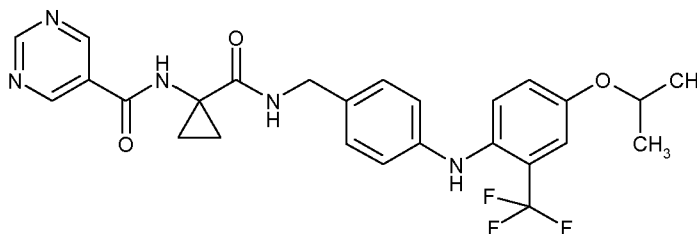
20 (4-Aminomethyl-phenyl)-[4-(2,2-difluor-ethoxy)-2-trifluormethyl-phenyl]-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend chromatographisch gereinigt (RP, Acetonitril/Wasser + 0.15% Ameisensäure). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, mit wässriger Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Anschließend engte man die organischen Phasen ein, löste den Rückstand in Essigsäureethylester, stellte mit Salzsäure einen sauren pH-Wert ein und destillierte das Lösungsmittel ab.

Ausbeute: 56% der Theorie

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3 \cdot HCl$ (571.93)

30 $R_t = 3.96$ min Methode 10

Beispiel 119: Pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(4-isopropoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



5 119a) 4-(4-Isopropoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril

Herstellung analog Vorschrift (117a) aus 4-Fluor-benzonitril und 4-Isopropoxy-2-trifluormethyl-phenylamin.

Ausbeute: 37% der Theorie

$C_{17}H_{15}F_3N_2O$ (320.31)

10 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 321$

119b) (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-isopropoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

Die Titelverbindung wurde nach Vorschrift (117b) aus 4-(4-Isopropoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzonitril erhalten.

15 $C_{17}H_{19}F_3N_2O$ (324.34)

Massenspektroskopie $[M+H-NH_3]^+ = 308$

119c) Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(4-isopropoxy-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid

20 (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-isopropoxy-2-trifluormethyl-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt. Nach der chromatographischen Reinigung (RP, Acetonitril/Wasser + 0.15% Ameisensäure) des Reaktionsgemisches wurde das Hydrochlorid wie in Vorschrift (118c) beschrieben hergestellt.

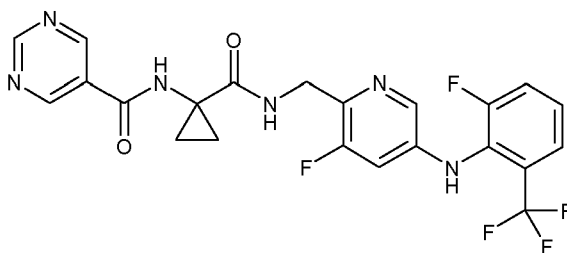
25 Ausbeute: 28% der Theorie

$C_{26}H_{26}F_3N_5O_3 \cdot HCl$ (549.97)

$R_t = 2.72$ min Methode 14

Beispiel 120: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

30



120a) 3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril

Zu einer Lösung von 6.00 g (42.8 mmol) 3,5-Difluor-pyridin-2-carbonitril und 7.67 g (42.8 mmol) 2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamin in 240 mL DMSO wurden unter Eiskühlung

- 5 7.21 g (64.2 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether mit 0-15% Essigsäureethylester).

10

120b) (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin

3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril wurde analog Vorschrift (1c) hydriert. Das erhaltene Produkt wurde direkt weiter umgesetzt.

- 15 120c) Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

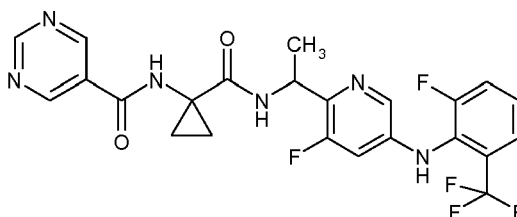
(6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt.

- 20 Zur Aufarbeitung destillierte man das Lösungsmittel ab. Anschließend wurde der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2$ (492.40)

- 25 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 493$

Beispiel 121: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



121a) 1-[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon

Zu 12 mL einer 3 molaren Methylmagnesiumbromid-Lösung in 50 mL Diethylether wurde bei -25°C eine Lösung von 2.70 g (9.02 mmol) (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-
 5 (2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin in 50 mL Diethylether getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 5°C erwärmt und dann unter Kühlung mit 1 molarer wässriger Salzsäure versetzt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

10 $C_{14}H_9F_5N_2O$ (316.23)
 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 317$

121b) 1-[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon-oxim

1-[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon wurde analog
 15 Vorschrift (40c) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan mit 2-6% Methanol).

20 $C_{14}H_{10}F_5N_3O$ (331.24)
 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 332$

121c) 6-(1-Amino-ethyl)-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin

Die Umsetzung von 1-[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-
 25 ethanon-oxim erfolgte analog zu Vorschrift (40d). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Essigsäureethylester mit 0-10% Methanol/Ammoniak = 9:1).

$C_{14}H_{12}F_5N_3$ (317.26)
 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 318$

121d) Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid

6-(1-Amino-ethyl)-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt.

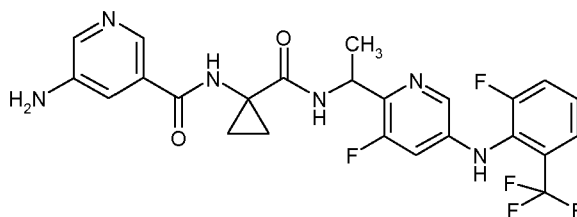
- 5 Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde der Rückstand mittels Chromatographie an einer Kieselgelsäule gereinigt und die produkthaltigen Fraktionen wurden vom Lösungsmittel befreit. Das Hydrochlorid wurde erhalten, in dem man den Rückstand in etwas Essigsäureethylester löste und mit etherischer Salzsäure versetzte.

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$ (579.35)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 507$

- Das (R)- und (S)-Enantiomer von Beispiel 121 wurde mittels chiraler HPLC (SFC) aus der racemischen Verbindung erhalten (Säule: Daicel AD-H, 250 x 20 mm, Fließmittel: 80% überkritisches Kohlendioxid und 20% Isopropanol mit 0.2% Diethylamin, Flussrate: 70 mL/min).

- 20 Beispiel 122: 5-Amino-N-(1-{1-[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-nikotinamid



122a) (1-{1-[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

- 1-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäure und 6-(1-Amino-ethyl)-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden wie in Vorschrift (121d) beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Bei der abschließenden chromatographischen Reinigung wurde eine Kieselgelsäule (Petrolether mit 30-50% Essigsäureethylester) verwendet.

122b) 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure-{1-[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-yl]-ethyl}-amid

400 mg (0.80 mmol) (1-{1-[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 10 mL Dichlormethan wurden mit 3 mL 4 molarer Salzsäure in Dioxan versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend destillierte man die Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde direkt weiter umgesetzt.

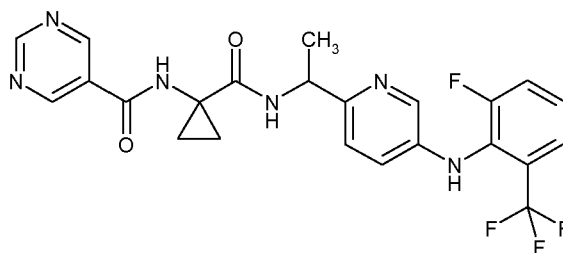
122c) 5-Amino-N-(1-{1-[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-nikotinamid

1-Amino-cyclopropanecarbonsäure {1-[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethyl}-amid Dihydrochlorid und 5-Amino-nikotinsäure wurden wie in Vorschrift (121d) beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Bei der chromatographischen Reinigung über Kieselgel wurde Dichlormethan mit 0-15% Methanol zum Eluieren verwendet.

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$ (593.38)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 521$

Beispiel 123: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



123a) 1-[5-(2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon

39.7 mL einer 1.4 molaren Methylmagnesiumbromid-Lösung in Toluol/THF (3:1) und 200 mL Diethylether wurden vorgelegt und auf -30°C runtergekühlt. Anschließend tropfte man 3.90 g (13.9 mmol) 5-(2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril in 100 mL Diethylether zu und ließ die Reaktionsmischung unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht rühren. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 molarer wässriger Salzsäure versetzt und einige Zeit gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natrium-

sulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nachstehenden Reaktion eingesetzt.



Massenspektroskopie $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299$

5

123b) 1-[5-(2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon-oxim

1-[5-(2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon wurde analog Vorschrift (121b) umgesetzt und aufgearbeitet. Bei der anschließenden Säulenchromatographie über Kieselgel wurde mit Dichlormethan/Ethanol 50:1 eluiert.



123c) [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin

1-[5-(2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon-oxim wird analog Vorschrift (40d) hydriert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan mit 2 bis 5% Methanol/Ammoniak 10:1).

15



$R_t = 2.76 \text{ min.}$ Methode 7

123d) Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{1-[5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid

20

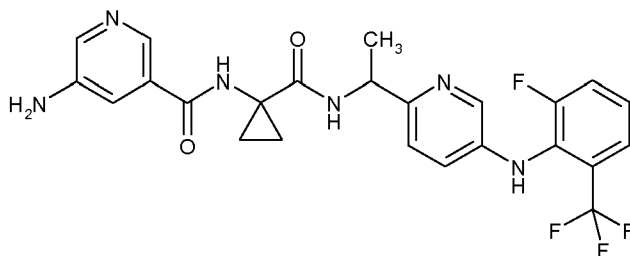
[6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeengt, mit Essigsäureethylester versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 50:1).

25



Massenspektroskopie $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489$

30 Beispiel 124: 5-Amino-N-(1-{1-[5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-nikotinamid



124a) 1-((1-((5-((2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl)-ethyl-carbamoyl)-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

1-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclopropancarbonsäure und [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-
 5 (2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden wie in Vorschrift (123d) beschrieben
 umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde ohne säulenchromatographische
 Reinigung in der nachstehenden Reaktion eingesetzt.

$C_{23}H_{26}F_4N_4O_3$ (482.47)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 483$

10

124b) 1-Amino-cyclopropancarbonsäure {1-[(5-((2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl)-ethyl]-amid Hydrochlorid

Umsetzung von (1-((1-[(5-((2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl)-ethyl-carbamoyl]-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester analog Vorschrift (122b).

15 $C_{18}H_{18}F_4N_4O \cdot HCl$ (418.82)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 383$

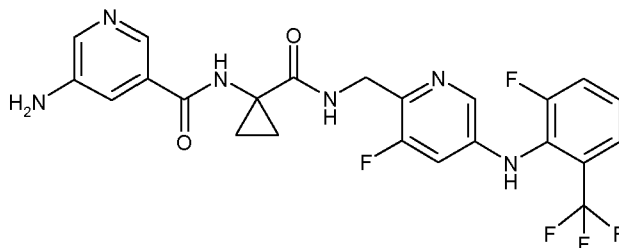
124c) 5-Amino-N-(1-((1-[(5-((2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl)-ethyl-carbamoyl]-cyclopropyl)-nikotinamid

20 1-Amino-cyclopropancarbonsäure {1-[(5-((2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl)-ethyl]-amid Hydrochlorid und 5-Aminonikotinsäure wurden analog Vorschrift (1d)
 umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, mit Essigsäure-
 ethylester versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische
 Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der
 25 Rückstand wurde mittels Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol =
 9:1).

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.46)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 503$

Beispiel 125: 5-Amino-N-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-nikotinamid



125a) 1-{[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

Umsetzung von (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin und 1-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäure analog Vorschrift (1d). Nach Reaktionsende wurde die Lösung eingeeengt und mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

$C_{22}H_{23}F_5N_4O_3$ (486.44)

125b) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-{1-[5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethyl}-amid

(1-{[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester wurde analog Vorschrift (122b) umgesetzt.
 $C_{17}H_{15}F_5N_4O \cdot 2 HCl$ (459.24)

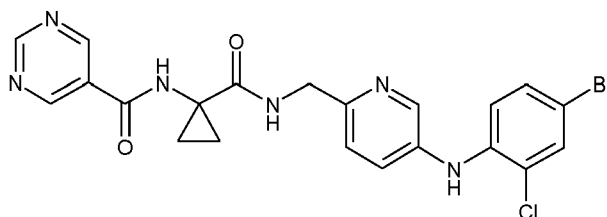
125c) 5-Amino-N-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-nikotinamid

5-Amino-nikotinsäure und 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure {1-[5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethyl}-amid wurden wie in Vorschrift (121d) beschrieben umgesetzt. Bei der chromatographischen Reinigung über Kieselgel wurde mit Dichlormethan und 0 bis 15% Methanol eluiert.

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$ (579.35)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 507$

Beispiel 126: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-chlor-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



126a) 5-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril

Zu einer Lösung von 423 mg (2.0 mmol) 4-Brom-2-chloranilin und 459 mg (4.0 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 4 mL DMSO wurden bei Raumtemperatur 250 mg (2.0 mmol)

- 5 5-Fluor-pyridin-2-carbonitril gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, dann mit Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit *tert*-Butyl-methylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

$C_{12}H_7BrClN_3$ (308.56)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 308$

10

126b) (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-brom-2-chlor-phenyl)-amin

Zu 0.8 mL einer 2 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 250 mg 5-(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril in 4 mL THF getropft. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung 20 Minuten

- 15 refluxieren. Es wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit THF extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (RP, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1 % Trifluoressigsäure).

$C_{12}H_{11}BrClN_3$ (312.59)

- 20 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 311$

126c) Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[5-(4-brom-2-chlor-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid

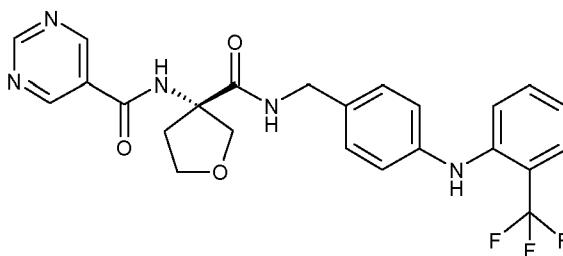
Herstellung analog Vorschrift (51b) aus (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-brom-2-chlor-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure.

- 25 $C_{21}H_{18}BrClN_6O_2$ (501.76)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 501$

Beispiel 127: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

30

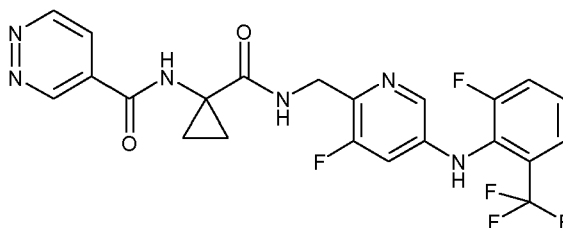


(S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure und N-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin wurden analog Vorschrift (51b) umgesetzt. Die abschließende Reinigung erfolgte mittels Chromatographie (RP, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2% Trifluoressigsäure).

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.46)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 486$

Beispiel 128: Pyridazin-4-carbonsäure-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



128a) 1-{[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Umsetzung von (1-Carbamoyl-cyclopropyl)-carbaminsäure-tert-butylester und (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin analog Vorschrift (1d). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeengt und mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Das ausfallende Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

$C_{22}H_{23}F_5N_4O_3$ (486.44)

$R_t = 2.30$ min. Methode 12

128b) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Dihydrochlorid

(1-([3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester wurde wie in Vorschrift (122b) beschrieben umgesetzt.

$C_{17}H_{15}F_5N_4O \cdot 2 HCl$ (459.24)

5 $R_t = 1.50$ min. Methode 12

128c) Pyridazin-4-carbonsäure-(1-([3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid

1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Dihydrochlorid und Pyridazin-4-carbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt und dann mittels Chromatographie (RP, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.

Ausbeute: 47% der Theorie

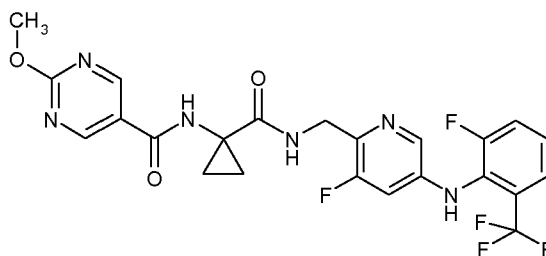
$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2$ (492.40)

15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 493$

Die nachfolgenden Beispiele 129 bis 137 wurden analog Vorschrift (128c) aus 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Dihydrochlorid und der entsprechenden Carbonsäure erhalten.

20

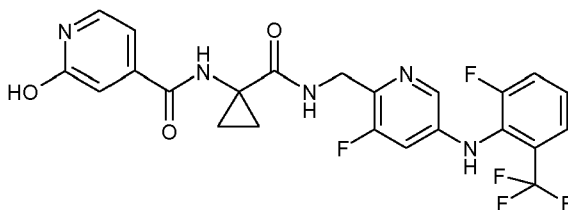
Beispiel 129: 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-([3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid



$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (636.45)

25 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 523$

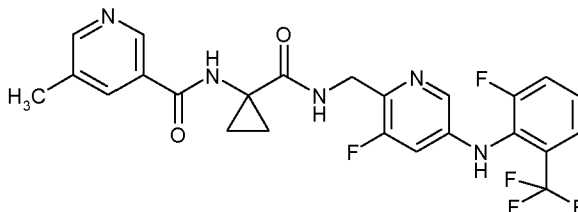
Beispiel 130: N-(1-([3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-2-hydroxy-isonikotinamid



$C_{23}H_{18}F_5N_5O_3$ (507.41)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 508$

- 5 Beispiel 131: N-(1-[[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-5-methyl-nikotinamid

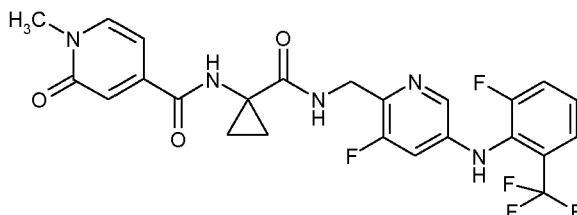


$C_{24}H_{20}F_5N_5O_2$ (505.44)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 506$

10

- Beispiel 132: 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-carbonsäure-(1-[[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

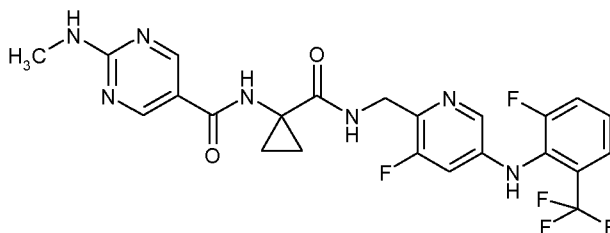


- 15 $C_{24}H_{20}F_5N_5O_3$ (521.44)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 522$

- Beispiel 133: 2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluor-methyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

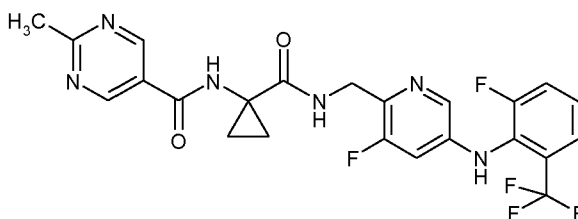
20



$C_{23}H_{20}F_5N_7O_2$ (521.44)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 522$

- 5 Beispiel 134: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

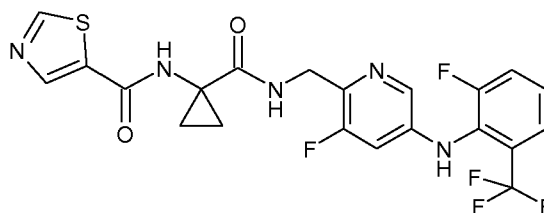


$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$ (506.43)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 507$

10

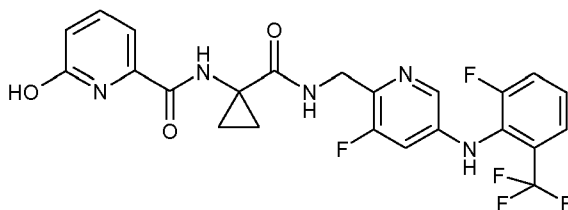
- Beispiel 135: Thiazol-5-carbonsäure-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



$C_{21}H_{16}F_5N_5O_2S$ (497.44)

- 15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 498$

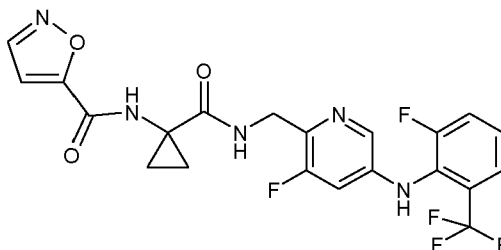
- Beispiel 136: 6-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäure-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



$C_{23}H_{18}F_5N_5O_3$ (507.41)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 508$

- 5 Beispiel 137: Isoxazol-5-carbonsäure-(1-{[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

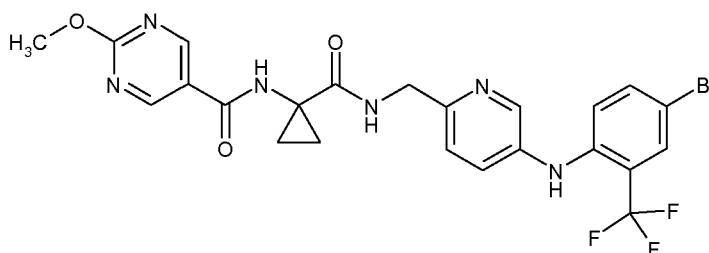


$C_{21}H_{16}F_5N_5O_3$ (481.38)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 482$

10

- Beispiel 138: 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure (1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



- 138a) (1-{[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-tert-butylester

15

Umsetzung von (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin und 1-tert-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäure analog Vorschrift (1d).

Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand chromatographiert (RP, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure)

20

$C_{22}H_{24}BrF_3N_4O_3$ (529.35)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 529$

138b) 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure [5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Trifluoracetat

150 mg (0.28 mmol) (1-{[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 2.5 mL Dichlormethan wurden mit 1 mL Trifluoressigsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 100% der Theorie

$C_{17}H_{16}BrF_3N_4O \cdot C_2HF_3O_2$ (543.26)

10 $R_t = 1.59$ min. Methode 12

138c) 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

Das Produkt wurde nach Vorschrift (1d) aus 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure [5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Trifluoracetat und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure hergestellt.

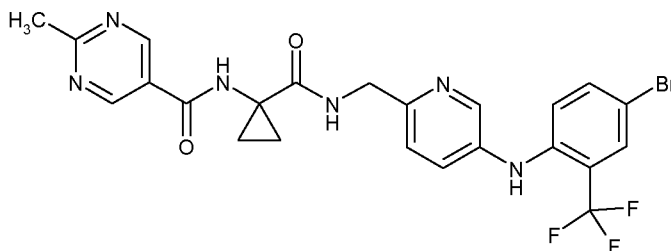
$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_3$ (565.34)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 565$

20 Die nachfolgenden Beispiele 139 bis 141 wurden aus 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure [5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Trifluoracetat und der entsprechenden Carbonsäure nach Vorschrift (1d) hergestellt.

Beispiel 139: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

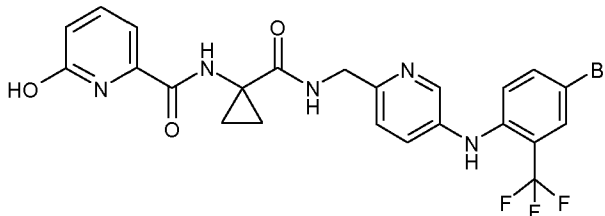
25



$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2$ (549.34)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 549$

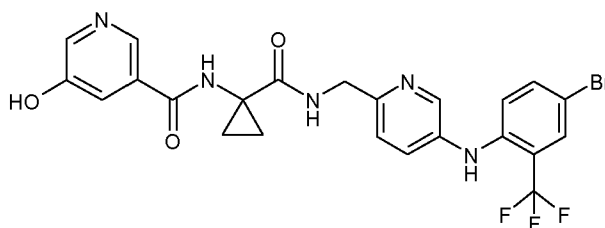
Beispiel 140: 6-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäure-(1-[[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

5 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 550$

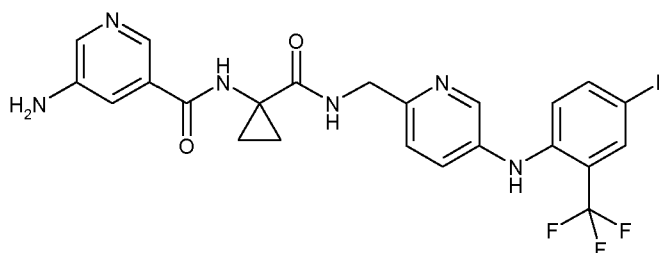
Beispiel 141: N-(1-[[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-5-hydroxy-nikotinamid



10 $C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 550$

Beispiel 142: 5-Amino-N-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nikotinamid



15

142a) 1-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure-benzylester

5-Amino-nikotinsäure und 1-Amino-cyclopropancarbonsäure-benzylester Hydrochlorid wurden nach Vorschrift (1d) gekuppelt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingeeengt, mit Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert.

20 Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet

und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan mit 0-10% Methanol).

142b) 1-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure

5 1.90 g (6.1 mmol) 1-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure-benzylester wurden in 70 mL Methanol gelöst und mit Palladium auf Kohle (10%ig) als Katalysator bei 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Zur Reinigung wurde der Rückstand mit Diethylether verrührt, filtriert und getrocknet.

10 Ausbeute: 85% der Theorie
 $C_{10}H_{11}N_3O_3$ (221.21)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 222$

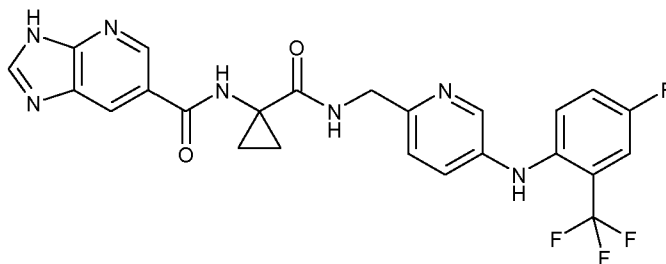
142c) 5-Amino-N-(1-[(5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-nikotinamid

15 1-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt. Im Anschluss an die chromatographische Reinigung (RP, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.15% Ameisensäure) wurden die produkthaltigen Fraktionen mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Dann destillierte man das Acetonitril ab und extrahierte mit Essigsäureethylester. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und mit Diisopropylether verrieben.

20 $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 489$

25

Beispiel 143: 3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-(1-[(5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



143a) 1-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure-benzylester

Herstellung aus 3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure und 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-benzylester Hydrochlorid analog Vorschrift (142a).

5 $C_{18}H_{16}N_4O_3$ (336.35)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 337$

143b) 1-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure

10 Erhalten aus der Umsetzung von 1-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure-benzylester nach Vorschrift (142b).

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ (246.22)

$R_t = 1.64$ min. Methode 10

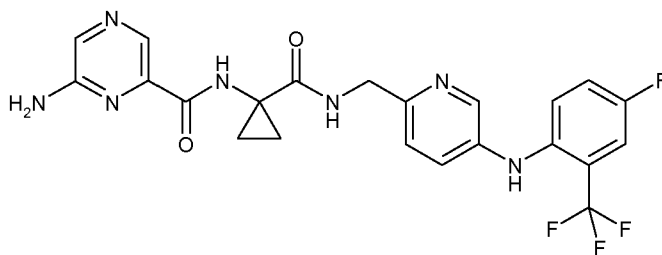
143c) 3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure (1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

15 Die Verbindung wurde aus der Umsetzung von 1-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin analog (142c) erhalten.

$C_{24}H_{19}F_4N_7O_2$ (513.45)

20 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 514$

Beispiel 144: 6-Amino-pyrazin-2-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



25 144a) (1-{[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-tert-butylester

1-tert-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden analog Vorschrift (1d) mit TBTU gekuppelt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, mit Essigsäureethylester versetzt und mit

Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Dann wurde die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigte man über eine Kieselgesäule mit Dichlormethan/Ethanol als Fließmittel im Verhältnis 1:50 bis 1:20.

$C_{22}H_{24}F_4N_4O_3$ (468.45)

5 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 469$

144b) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid

1.00 g (2.14 mmol) (1-{[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester wurden in 30 mL Dioxan gelöst
10 und nach Zugabe von 3.2 mL 4 molarer Hydrochlorid-Lösung in Dioxan über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

$C_{17}H_{16}F_4N_4O \cdot HCl$ (404.79)

15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 369$

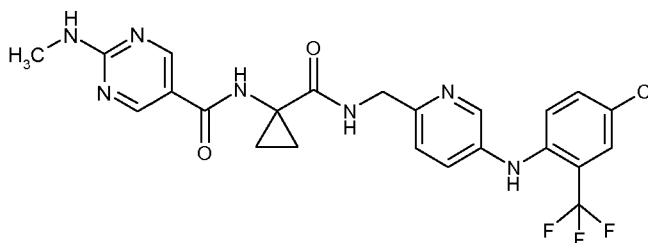
144c) 6-Amino-pyrazin-2-carbonsäure (1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

Erhalten analog Vorschrift (142c) aus 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid und 6-Amino-pyrazin-
20 2-carbonsäure.

$C_{22}H_{19}F_4N_7O_2$ (489.43)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 490$

25 Beispiel 145: 2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



145a) (1-{[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-cyclopropanecarbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden wie in Vorschrift (1d) beschrieben gekuppelt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

$C_{22}H_{24}ClF_3N_4O_3$ (484.90)

$R_t = 2.23$ min. Methode 12

145b) 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Trifluoracetat

906 mg (1.40 mmol) (1-[[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 5 mL Dichlormethan wurden mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand ohne weitere Reinigung umgesetzt.

$C_{17}H_{16}ClF_3N_4O \cdot C_2HF_3O_2$ (498.81)

$R_t = 1.54$ min. Methode 12

145c) 2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

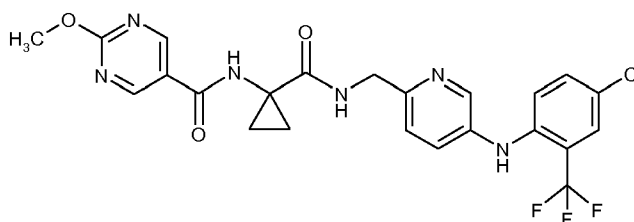
1-Amino-cyclopropanecarbonsäure [5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Trifluoracetat und 2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) umgesetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch chromatographisch gereinigt (RP, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure).

$C_{23}H_{21}ClF_3N_7O_2$ (519.91)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 520$

Die Beispiele 146 bis 149 wurden analog aus 1-Amino-cyclopropanecarbonsäure [5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid und der entsprechenden Carbonsäure erhalten.

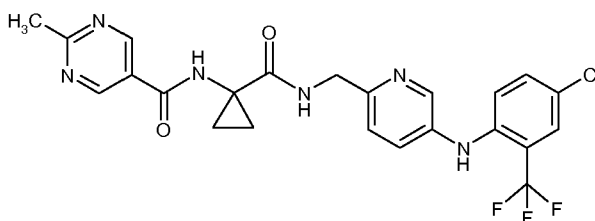
Beispiel 146: 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_3$ (520.89)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 521$

- 5 Beispiel 147: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure (1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

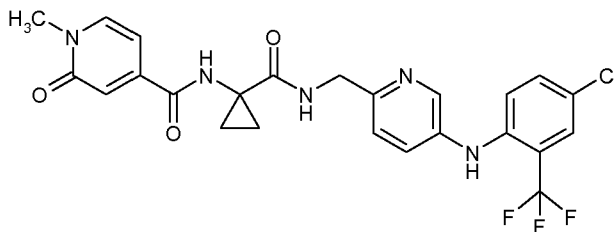


$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.89)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 505$

10

- Beispiel 148: 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-carbonsäure (1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

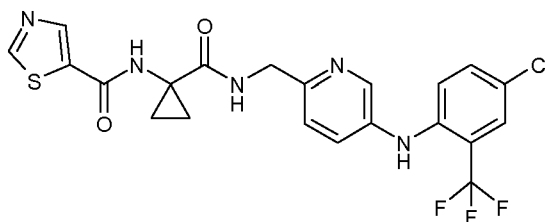


$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.90)

- 15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 520$

$R_t = 1.74$ min. Methode 13

- Beispiel 149: Thiazol-5-carbonsäure (1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



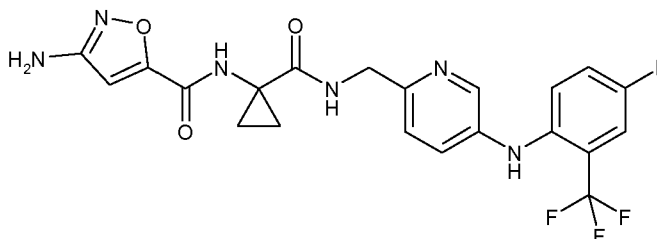
$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$ (495.91)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 496$

$R_t = 1.84$ min. Methode 13

5

Beispiel 150: 3-Amino-isoxazol-5-carbonsäure (1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

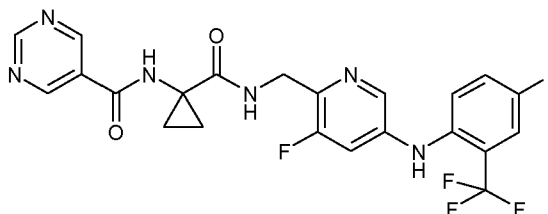


10 Nach Vorschrift (142c) aus 1-Amino-cyclopropancarbonsäure [5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid und 3-Amino-isoxazol-5-carbonsäure hergestellt.

$C_{21}H_{18}F_4N_6O_3$ (478.40)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 479$

15 **Beispiel 151:** Pyrimidin-5-carbonsäure (1-[[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid Dihydrochlorid



1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure und (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden analog Vorschrift (1d)
20 umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel

befreit. Nach der chromatographischen Reinigung des Rückstands (RP, Fließmittel: Wasser und Acetonitril mit Ameisensäure) stellte man die produkthaltigen Fraktionen mit Ammoniak alkalisch, destillierte das Acetonitril ab und extrahierte mit Essigsäureethylester. Aus der organischen Lösung wurde nach Trocknung mit Natriumsulfat mit

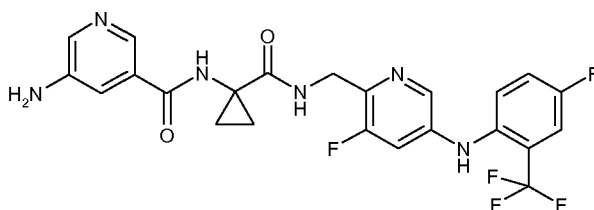
5 etherischer Hydrochlorid-Lösung das Produkt ausgefällt.

$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$ (565.32)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 493$

Beispiel 152: 5-Amino-N-(1-([3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-nikotinamid Dihydrochlorid

10



Erhalten analog zur Vorschrift für Beispiel 147 aus 5-Amino-nikotinsäure und 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid. Abweichend wurde zur chromatographischen Reinigung eine Kieselgelsäule verwendet (Fließmittel: Dichlormethan mit 5 bis 12% Methanol).

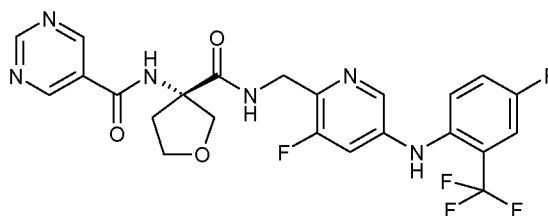
15

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2 \cdot 2 HCl$ (579.35)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 507$

Beispiel 153: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure (3-([3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-amid Dihydrochlorid

20



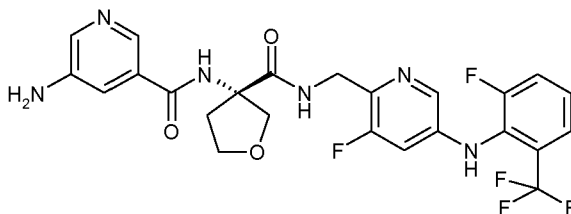
Hergestellt aus (S)-3-(Pyrimidin-5-carboxamido)tetrahydrofuran-3-carbonsäure und (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin analog Beispiel 150. Bei der säulenchromatographischen Reinigung wurde eine Kieselgelsäule und Dichlormethan mit 0 bis 7% Methanol als Fließmittel verwendet.

25

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$ (595.35)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 523$

Beispiel 154: (S)-5-Amino-N-(3-[[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nikotinamid



154a) (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-butylester

5-Amino-nikotinsäure und (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-butylester wurden analog Vorschrift (1d) mit TBTU gekuppelt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan mit 5 bis 10% Methanol).

$C_{15}H_{21}N_3O_4$ (307.35)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 308$

154b) (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure
2.45 g (7.97 mmol) (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-butylester in 50 mL Methanol wurden mit 16 mL 1 molarer Natronlauge versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 16 mL 1 molarer Salzsäure wurden die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethanol gelöst und die anorganischen Salze abfiltriert. Anschließend wurde das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 99% der Theorie

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.24)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 252$

154c) (S)-5-Amino-N-(3-[[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nikotinamid-Dihydrochlorid

(S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und (6-Amino-methyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden wie in Vorschrift (154a) beschrieben umgesetzt und aufgereinigt. Im Anschluss an die chromatographische

5 Reinigung wurde das Produkt in Essigsäureethylester gelöst und mit etherischer

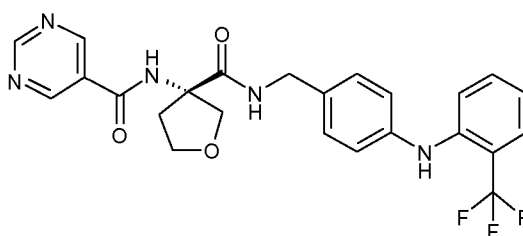
Hydrochlorid-Lösung ausgefällt.

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$ (609.38)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 537$

Beispiel 155: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

10



Eine Lösung von 64 mg (0.27 mmol) (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure, 93 mg (0.28 mmol) O-[(Ethoxycarbonyl)cyan-methylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Tetrafluoroborat (TOTU) und 139 μ L (0.81 mmol) DIPEA in 1 mL DMF wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 144 mg (0.41 mmol) N-(4-(Aminomethyl)phenyl)-2-(trifluormethyl)anilin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurde das Gemisch chromatographisch gereinigt (RP mit Gradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2% Trifluoressigsäure).

15

Ausbeute: 18% der Theorie

20

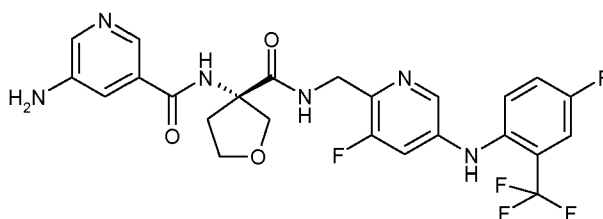
$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.46)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 486$

$R_t = 2.15$ min. Methode 12

Beispiel 156: (S)-5-Amino-N-(3-{[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nikotinamid Dihydrochlorid

25



(S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und (6-Amino-methyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden wie in Vorschrift (154a) beschrieben umgesetzt und aufgereinigt. Im Anschluss an die chromatographische

5 Reinigung wurde das Produkt in Essigsäureethylester gelöst und mit etherischer

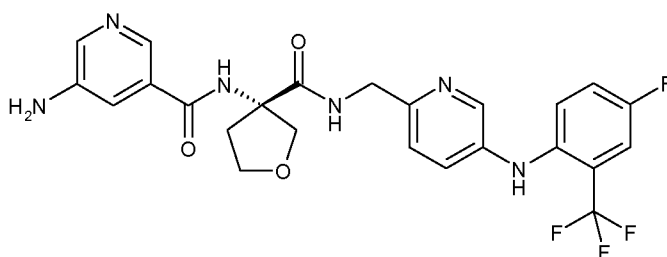
Hydrochlorid-Lösung ausgefällt.

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$ (609.38)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 537$

Beispiel 157: (S)-5-Amino-N-(3-[(5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nikotinamid

10



Erhalten aus (S)-3-[(5-Amino-pyridin-3-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin nach Vorschrift (142c).

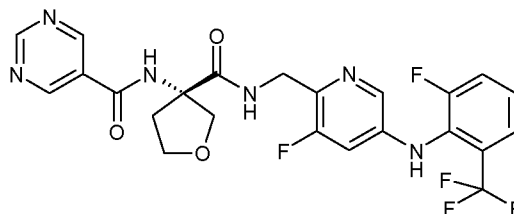
15 $C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.46)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 519$

Beispiel 158: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[3-fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

20

Dihydrochlorid

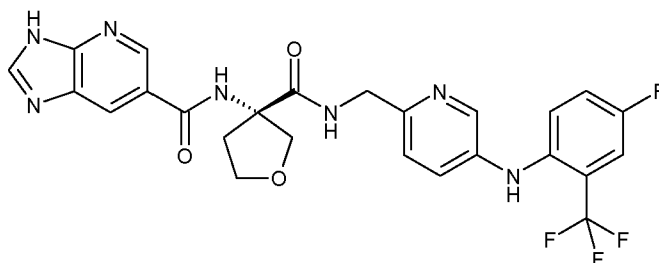


Herstellung analog Vorschrift (154a) aus (S)-3-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenyl)-amin.

25 $C_{23}H_{19}F_5N_6O_3 \cdot 2 HCl$ (595.35)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 523$

Beispiel 159: (S)-3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-(3-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



- 5 159a) (S)-3-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-butylester

Herstellung aus 3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure und (S)-3-Amino-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-butylester wie in Vorschrift (154a) beschrieben, wobei auf eine chromatographische Reinigung verzichtet wurde.

- 10 $C_{16}H_{20}N_4O_4$ (332.36)
 $R_t = 1.99$ min. Methode 13

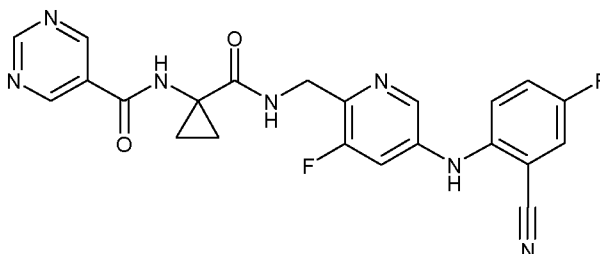
- 159b) (S)-3-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure
 400 mg (1.20 mmol) (S)-3-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-butylester wurden in 10 mL THF und 5 mL Ethanol gelöst, mit 1.2 mL 2 molarer Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend destillierte man die Lösungsmittel ab und versetzte den Rückstand mit 2.4 mL 1 molarer wässriger Salzsäure. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt und Wasserreste wurden durch wiederholte azeotrope Destillation mit Ethanol entfernt.

- 20 $C_{12}H_{12}N_4O_4$ (276.25)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M-H]^+ = 275$

- 159c) (S)-3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure (3-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid
 Herstellung aus (S)-3-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin analog Vorschrift (154a).

$C_{25}H_{21}F_4N_7O_3$ (543.47)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 544$

Beispiel 160: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(2-cyan-4-fluor-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



5 160a) [5-Brom-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

581 mg (2.41 mmol) C-(5-Brom-3-fluor-pyridin-2-yl)-methyamin wurden in 5 mL Triethylamin und 1.5 mL Wasser gelöst und unter Kühlung mit dem Eisbad mit 630 mg (2.89 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat versetzt. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand chromatographisch (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Tri-
10 fluoressigsäure) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden mit Triethylamin neutralisiert und eingeengt.

Ausbeute: 40% der Theorie

C₁₁H₁₄BrFN₂O₂ (305.14)

15 R_t = 2.29 min. Methode 12

160b) [5-(2-Cyan-4-fluor-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

132 mg (0.97 mmol) 2-Amino-5-fluorbenzonitril und 295 mg (0.97 mmol) (5-Brom-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester wurden analog zu Vorschrift (55a) umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 15% der Theorie

C₁₈H₁₈F₂N₄O₂ (360.36)

R_t = 2.35 min. Methode 12

25

160c) 2-(6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-ylamino)-5-fluor-benzonitril-Trifluoracetat

51 mg (0.14 mmol) [5-(2-Cyan-4-fluor-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester wurden mit 1.5 mL Trifluoressigsäure und 2.5 mL

Dichlormethan 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 94% der Theorie

$C_{13}H_{10}F_2N_4 \cdot C_2HF_3O_2$ (374.27)

5 $R_t = 1.17$ min. Methode 12

160d) Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[(5-(2-cyan-4-fluor-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid

28 mg (0.13 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonsäure und 50 mg
10 (0.13 mmol) 2-(6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-ylamino)-5-fluor-benzonitril wurden mit TBTU unter Verwendung von DMF als Lösungsmittel analog zu Vorschrift (1d) umgesetzt.

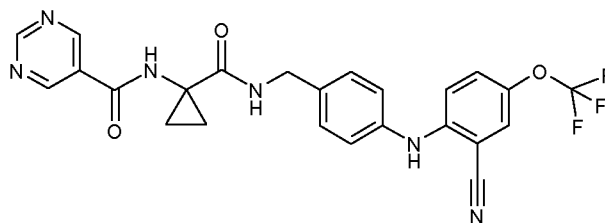
Ausbeute: 50% der Theorie

$C_{22}H_{17}F_2N_7O_2$ (449.13)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 450$

15 $R_t = 1.67$ min. Methode 12

Beispiel 161: Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(2-cyan-4-trifluormethoxy-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



20 161a) (4-Brom-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung aus 2.00 g (8.99 mmol) 4-Brombenzylamin Hydrochlorid und 6.26 mL Triethylamin in 30 mL Dichlormethan wurden unter Kühlung mit dem Eisbad 2.35 g (11 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat in 20 mL Dichlormethan zugetropft. Anschließend wurde
über Nacht gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester
25 gelöst, mit Zitronensäure sauer gestellt und dann mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 96% der Theorie

$C_{12}H_{16}BrNO_2$ (286.17)

30 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 286$

161b) [4-(2-Cyan-4-trifluormethoxy-phenylamino)-benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester
(4-Brom-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester und 2-Amino-5-trifluormethoxy-benzonitril
wurden analog Vorschrift (55a) umgesetzt.

5 $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$ (407.39)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 408$

$R_t = 4.63$ min. Methode 13

161c) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethoxy-benzonitril-Trifluoracetat

10 Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurde [4-(2-Cyan-4-trifluormethoxy-phenylamino)-
benzyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan behandelt.
Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand chromatographiert
(RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 %
Trifluoressigsäure).

15 $C_{15}H_{12}F_3N_3O * C_2HF_3O_2$ (421.29)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 308$

$R_t = 2.45$ min. Methode 13

161d) Pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyan-4-trifluormethoxy-phenylamino)-benzyl]-
20 carbamoyl]-cyclopropyl}-amid

166 mg (0.39 mmol) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-5-trifluormethoxy-benzonitril-
Trifluoracetat und 82 mg (0.39 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-
carbonsäure wurden analog Vorschrift (1d) gekuppelt.

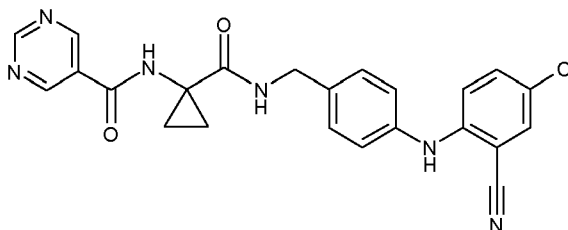
Ausbeute: 33% der Theorie

25 $C_{24}H_{19}F_3N_6O_3$ (496.44)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 497$

$R_t = 2.24$ min. Methode 13

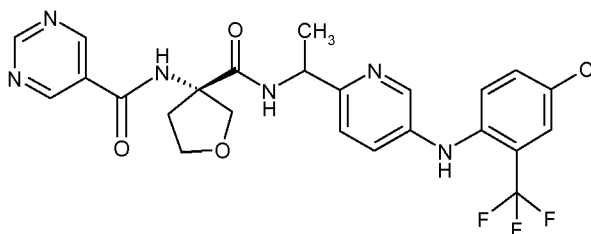
Beispiel 162: Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(4-chlor-2-cyan-phenylamino)-benzyl]-
30 carbamoyl]-cyclopropyl}-amid



Herstellung nach der gleichen Reaktionssequenz (Buchwald-Reaktion, Schutzgruppenabspaltung, Amidknüpfung) wie bei Beispiel 161 ausgehend von (4-Brombenzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester.

- 5 $C_{23}H_{19}ClN_6O_2$ (446.89)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 447$
 $R_t = 2.10$ min. Methode 13

- 10 Beispiel 163: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure (3-{1-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



163a) 1-[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon

- Zu einer Lösung von 2.2 mL 3 molarem Methylmagnesiumbromid in Diethylether wurden bei -5°C 500 mg (1.68 mmol) 5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril in 5 mL Diethylether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 1 molarer Salzsäure und *tert*-Butylmethylether versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt
- 15 Ausbeute: 50% der Theorie
 $C_{14}H_{10}ClF_3N_2O$ (314.69)
 20 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 315$

163b) 1-[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon-oxim

- 266 mg (0.85 mmol) 1-[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon, 73 mg (1.04 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 238 µL (1.69 mmol) Triethylamin wurden in 15 mL Acetonitril über Nacht unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische
- 25

Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nachstehenden Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 79% der Theorie

$C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$ (329.71)

5 $R_t = 2.27$ min. Methode 12

163c) [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

220 mg (0.67 mmol) 1-[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanonoxim in 1 mL Methanol wurden portionsweise mit 50 mg Zinstaub und 1.1 mL 4 molarer Salzsäure in Methanol versetzt und dann 3 Stunden unter Rückfluss gerührt.

10 Anschließend gab man zu dem Gemisch Wasser und extrahierte mit Dichlormethan. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 62% der Theorie

$C_{14}H_{13}ClF_3N_3$ (315.72)

15 $R_t = 1.76$ min. Methode 12

163d) (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{1-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

Die Verbindung wurde aus (S)-3-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin analog

20 Vorschrift (51b) erhalten.

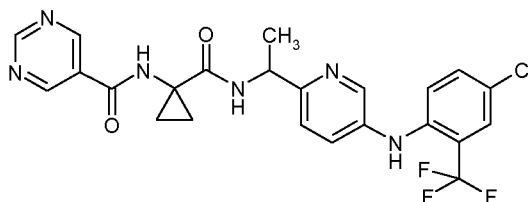
$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.93)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 535$

$R_t = 1.86$ min. Methode 12

25

Beispiel 164: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{1-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid Trifluoracetat



Erhalten analog Vorschrift (1d) aus [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(4-chlor-2-trifluoromethyl-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure.

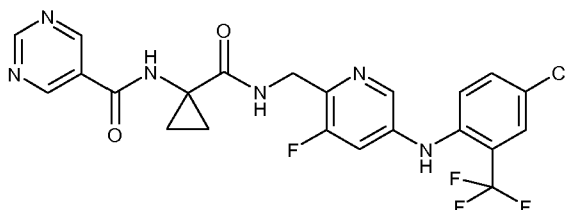
30

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ (618.92)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 505$

$R_t = 1.84$ min. Methode 12

- 5 Beispiel 165: [5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester



165a) [5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamin-säure-*tert*-butylester

- 10 Herstellung analog Vorschrift (55a) aus (5-Brom-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl)-carbamin-säure-*tert*-butylester und 4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamin.

$C_{18}H_{18}ClF_4N_3O_2$ (419.80)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 420$

- 15 165b) (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin Hydrochlorid

50 mg (0.12 mmol) [5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in 3 mL Dioxan wurden mit 2 mL halbkonzentrierter Salzsäure versetzt und zwei Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Einengen des

- 20 Reaktionsgemisches wurden Wasserreste durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt.
 $R_t = 1.73$ min. Methode 12

165c) [5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

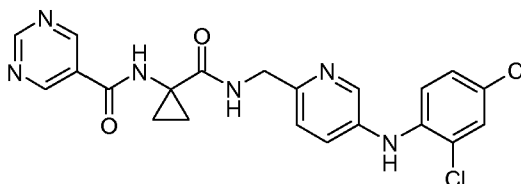
- 25 Aus (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin Hydrochlorid und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure analog Vorschrift (1d) hergestellt.

$C_{22}H_{17}ClF_4N_6O_2$ (508.86)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 509$

- 30 $R_t = 2.12$ min. Methode 12

Beispiel 166: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(2,4-dichlor-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



5 166a) 5-(2,4-Dichlor-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril

1.33 g (8.2 mmol) 2,4-Dichloranilin in 30 mL DMSO wurden mit 1.38 g (12.3 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gab man 1.00 g (8.2 mmol) 2-Cyan-5-fluorpyridin in 20 mL DMSO zu und ließ weitere sechs Stunden rühren. Es wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumchlorid-Lösung
10 gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule (Laufmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 4:1) chromatographiert.

Ausbeute: 44% der Theorie

$C_{12}H_7Cl_2N_3$ (264.11)

$R_t = 2.46$ min. Methode 12

15

166b) (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2,4-dichlor-phenyl)-amin

3.56 mL einer 2 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF wurden bei -10°C zu 0.94 g (3.6 mmol) 5-(2,4-Dichlor-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril in 60 mL THF gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser
20 versetzt und filtriert. Der Feststoff wurde mit THF gewaschen und das Filtrat bis zur Trockne eingedampft.

$C_{12}H_{11}Cl_2N_3$ (268.14)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 268$

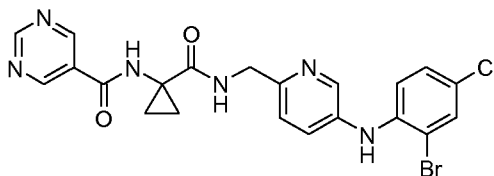
25 166c) Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(2,4-dichlor-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

Erhalten aus (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2,4-dichlor-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure analog Vorschrift (1d).

$C_{21}H_{18}Cl_2N_6O_2$ (457.31)

30 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 457$

Beispiel 167: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{[5-(2-brom-4-chlor-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



167a) 5-(2-Brom-4-chlor-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril

5 Herstellung aus 2-Brom-4-chloranilin und 2-Cyan-5-fluorpyridin analog (166a).

$C_{12}H_7BrClN_3$ (308.56)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 308$

167b) (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2-brom-4-chlor-phenyl)-amin-Trifluoracetat

10 5-(2-Brom-4-chlor-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril wurde analog Vorschrift (166b) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Abweichend erfolgte die abschließende Reinigung mittels Chromatographie (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure).

$C_{12}H_{11}BrClN_3$ (312.59)

15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 312$

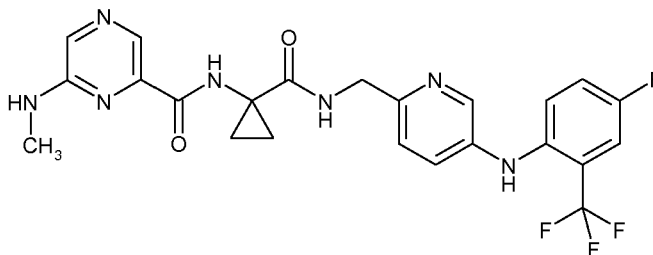
167c) Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(2-brom-4-chlor-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

20 Analog Vorschrift (1d) aus (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2-brom-4-chlor-phenyl)-amin-Trifluoracetat und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure.

$C_{21}H_{18}BrClN_6O_2$ (501.76)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 501$

Beispiel 168: 6-Methylamino-pyrazin-2-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



61 mg (0.40 mmol) 6-Methylamino-pyrazin-2-carbonsäure, 162 mg (0.40 mmol) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid und 167 µL (1.20 mmol) Triethylamin wurden in 7 mL THF und 1 mL DMF vorgelegt, mit 154 mg (0.48 mmol) TBTU versetzt und dann 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wurde abdestilliert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Wasser und Acetonitril mit Ameisensäure).

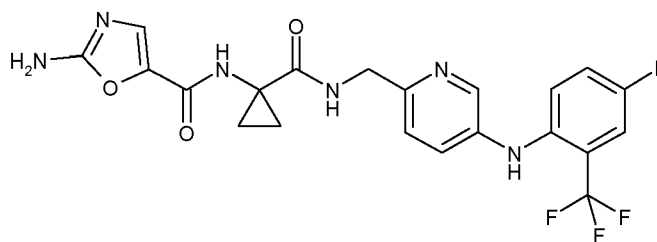
Anschließend wurden die produkthaltigen Fraktionen mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Man destillierte das Acetonitril ab und extrahierte mit Essigsäureethylester. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und mit Diisopropylether verrieben.

Ausbeute: 34% der Theorie

$C_{23}H_{21}F_4N_7O_2$ (503.45)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 504$

Beispiel 169: 2-Amino-oxazol-5-carbonsäure (1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



169a) 5-(1-{[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropylcarbamoyl)-oxazol-2-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

Erhalten aus 2-tert-Butoxycarbonylamino-oxazol-5-carbonsäure und 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid analog der Vorschrift für Beispiel 168. Abweichend wurde bei der Aufarbeitung auf eine chromatographische Reinigung verzichtet.

$C_{26}H_{26}F_4N_6O_5$ (578.52)

$R_t = 3.19$ min. Methode 14

169b) 2-Amino-oxazol-5-carbonsäure (1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

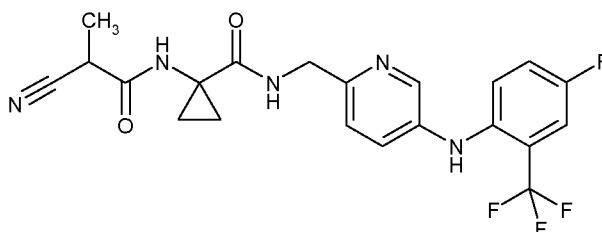
Die Schutzgruppe der Verbindung [5-(1-([5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropylcarbamoyl)-oxazol-2-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester wurde nach dem für die Zwischenstufe (144b) beschriebenen Verfahren abgespalten.

$C_{21}H_{18}F_4N_6O_3$ (478.40)

5 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 479$

$R_t = 2.71$ min. Methode 7

Beispiel 170: 1-(2-Cyan-2-methyl-acetyl-amino)-cyclopropan-carbonsäure [5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



10

Umsetzung von 40 mg (0.40 mmol) Cyanmethyl-essigsäure und 162 mg (0.40 mmol) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid analog zur Vorschrift für Beispiel 168.

Ausbeute: 28% der Theorie

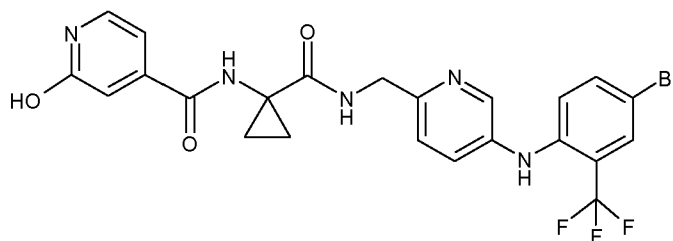
15 $C_{21}H_{19}F_4N_5O_2$ (449.40)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 450$

$R_t = 3.03$ min. Methode 7

Beispiel 171: N-(1-([5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-2-hydroxy-isonikotinamid

20



Zu einer Lösung von 23 mg (0.165 mmol) 2-Hydroxyisonikotinsäure, 56 mg (0.174 mmol) TBTU und 114 μ L (0.661 mol) DIPEA in 0.5 mL DMF wurden nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur 150 mg (0.165 mmol) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure [5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Tri-trifluoracetat gegeben.

25

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen und dann chromatographiert (RP mit Gradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2% Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 69% der Theorie

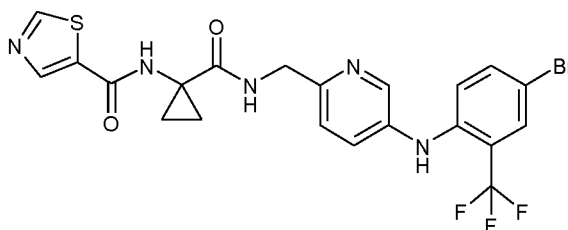
5 $C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 550$

$R_t = 1.73$ min. Methode 12

10 Analog wurden die nachfolgenden Beispielen 172 bis 179 aus 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Tri-trifluoracetat und den entsprechenden Säuren hergestellt.

Beispiel 172: Thiazol-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



15

Ausbeute: 94% der Theorie

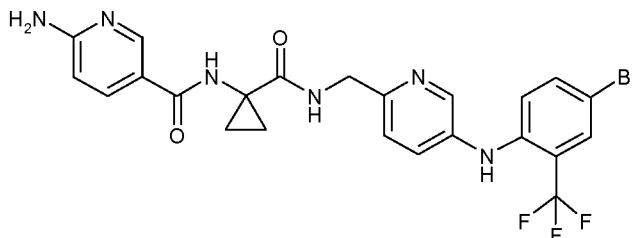
$C_{21}H_{17}BrF_3N_5O_2S$ (540.36)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 540$

$R_t = 1.88$ min. Methode 12

20

Beispiel 173: 6-Amino-N-(1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-nikotinamid Trifluoracetat

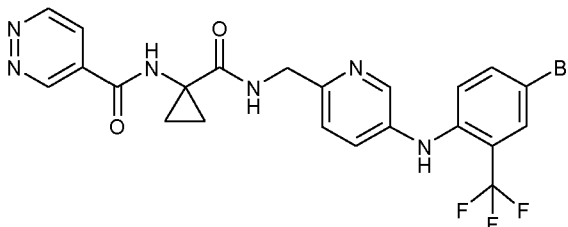


Ausbeute: 89% der Theorie

25 $C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ (663.37)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 549$

Beispiel 174: Pyridazin-4-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



5

Ausbeute: 71% der Theorie

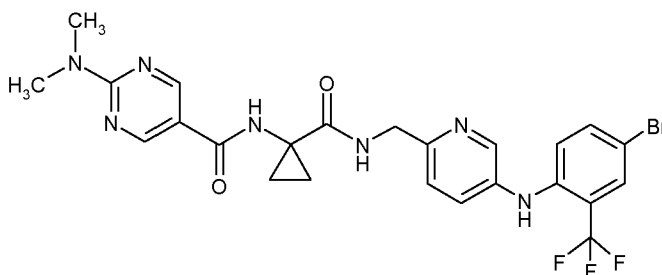
$C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_2$ (535.32)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 535$

$R_t = 1.80$ min. Methode 12

10

Beispiel 175: 2-Dimethylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



Ausbeute: 67% der Theorie

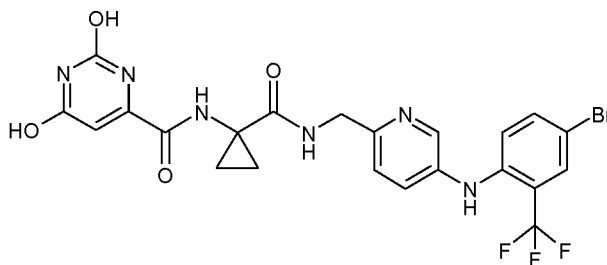
15 $C_{24}H_{23}BrF_3N_7O_2$ (578.39)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 578$

$R_t = 1.99$ min. Methode 12

20

Beispiel 176: 2,6-Dihydroxy-pyrimidin-4-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



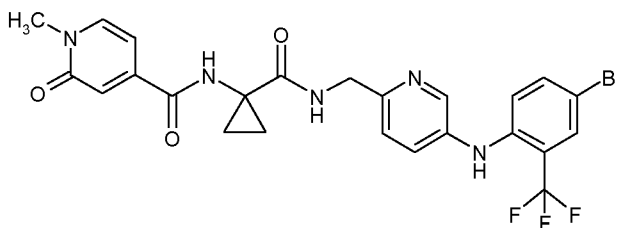
Ausbeute: 46% der Theorie

$C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_4$ (567.32)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 567$

5 $R_t = 1.74$ min. Methode 12

Beispiel 177: 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-brom-2-trifluor-methyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



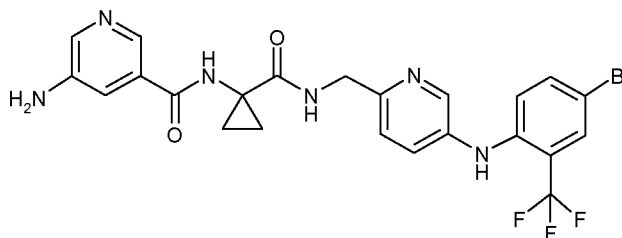
10 Ausbeute: 71% der Theorie

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$ (564.36)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 564$

$R_t = 1.78$ min. Methode 12

15 Beispiel 178: 5-Amino-N-(1-[[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nikotinamid



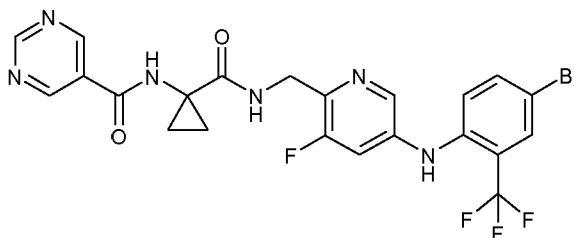
Ausbeute: 99% der Theorie

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ (663.37)

20 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 549$

$R_t = 1.68$ min. Methode 12

Beispiel 179: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



5 179a) 5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-carbonitril

Erhalten aus 2-Cyan-3,5-difluorpyridin und 4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamin analog
Vorschrift (40a).

$C_{13}H_6BrF_4N_3$ (360.11)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 360$

10 $R_t = 2.68$ min. Methode 12

179b) (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

171 mg (0.48 mmol) 5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-carbonitril
wurden in 3 mL Pyridin, 1.5 mL Eisessig und 1.5 mL Wasser gelöst und mit 459 mg (5.22
15 mmol) Natriumhypophosphit und Raney-Nickel versetzt. Anschließend wurde über drei
Stunden bei 55°C und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert,
das Filtrat bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand chromatographisch (RP mit
Gradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Trifluoressigsäure) gereinigt.

$C_{13}H_{10}BrF_4N_3$ (364.14)

20 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 364$

$R_t = 1.79$ min. Methode 13

179c) Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

25 54 mg (0.26 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonsäure, 36 μ L
Triethylamin und 105 mg (0.31 mmol) TBTU in 4 mL DMF wurden 5 Minuten bei
Raumtemperatur gerührt und dann mit weiteren 144 μ L Triethylamin und 95 mg (0.26
mmol) (6-Aminomethyl-5-fluor-pyridin-3-yl)-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin versetzt.
Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und dann bis zur Trockne eingedampft.

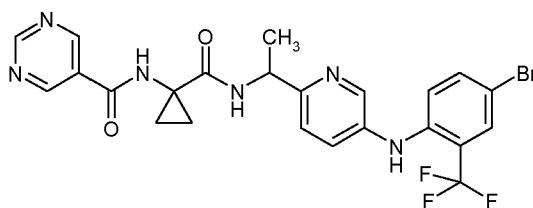
Den Rückstand reinigte man mittels Chromatographie (RP mit Gradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Trifluoressigsäure).

$C_{22}H_{17}BrF_4N_6O_2$ (553.31)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 553$

5 $R_t = 2.20$ min. Methode 13

Beispiel 180: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



10 180a) 1-[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon

Eine Lösung von 3.27 g (9.56 mmol) 5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril in 100 mL Diethylether wurde unter Kühlung mit dem Eisbad zu 5.42 mL 3 molarem Methylmagnesiumbromid in Diethylether getropft. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und noch eine Stunde rühren. Es wurde
15 mit 2.5 mL 1 molarer Salzsäure versetzt und dann bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch (RP mit Gradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2% Trifluoressigsäure) gereinigt.

$C_{14}H_{10}BrF_3N_2O$ (359.14)

$R_t = 2.57$ min. Methode 12

20

180b) 1-[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon-oxim

702 mg (1.96 mmol) 1-[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethanon, 182 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid und 549 μ l (3.91 mmol) Triethylamin in 25 mL Acetonitril wurden 1.5 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und
25 der Rückstand mit Dichlormethan und Triethylamin versetzt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und in der nachstehenden Reaktion direkt weiter eingesetzt. 870 mg Produkt.

180c) [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin Trifluoracetat

Eine Lösung von 870 mg (ca. 85%ig, 2.0 mmol) 1-[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-yl]-ethanon-oxim in 20 mL Methanol wurde mit 6 mL 10 molarer Salzsäure in Methanol und 567 mg Zink versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (RP mit Gradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2% Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 78% über zwei Stufen

$C_{14}H_{13}BrF_3N_3$ (360.17)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 360$

$R_t = 1.83$ min. Methode 12

180d) Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid

Analog Vorschrift (179c) aus 190 mg (0.92 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure und 330 mg (0.69 mmol) [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin Trifluoracetat.

Ausbeute: 55% der Theorie

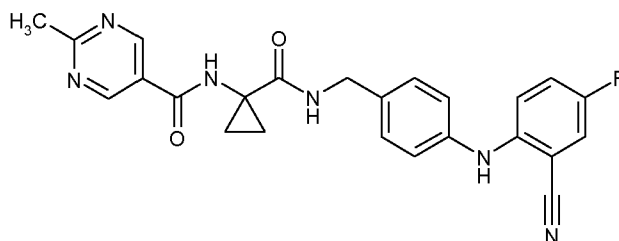
$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ (663.37)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 549$

$R_t = 1.92$ min. Methode 12

Das (R)- und (S)-Enantiomer von Beispiel 180 wurde mittels chiraler HPLC (SFC) aus der racemischen Verbindung erhalten (Säule: Daicel ASH, 250 mm x 10 mm, Flussrate: 10 mL/min, Fließmittel: 70% überkritisches Kohlendioxid und 30% Isopropanol mit 0.2% Triethylamin).

Beispiel 181: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(2-cyan-4-fluor-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



181a) {1-[4-(2-Cyan-4-fluor-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-carbaminsäure-
tert-butylester

877 mg (4.36 mmol) 1-tert-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäure und 2.58
(60%ig, 4.36 mmol) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-5-fluor-benzonitril Trifluoracetat

5 wurden analog Vorschrift (179c) gekuppelt.

Ausbeute: 30% der Theorie

$C_{23}H_{25}FN_4O_3$ (424.47)

Massenspektroskopie (ESI): $[M-H]^+ = 423$

$R_t = 2.39$ min. Methode 13

10

181b) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure 4-(2-cyan-4-fluor-phenylamino)-benzylamid
Trifluoracetat

560 mg (1.32 mmol) 2-(4-Aminomethyl-phenylamino)-5-fluor-benzonitril Trifluoracetat in
15 mL Dichlormethan wurden mit 15 mL Trifluoressigsäure versetzt und bei

15 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bis zur Trockne
eingedampft und chromatographisch gereinigt (RP mit Gradient, Fließmittel: Acetonitril
und Wasser mit 0.2% Trifluoressigsäure).

$C_{18}H_{17}FN_4O \cdot C_2HF_3O_2$ (438.38)

Massenspektroskopie (ESI): $[M-H]^+ = 325$

20 $R_t = 1.56$ min. Methode 13

181c) 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyan-4-fluor-phenylamino)-benzyl-
carbamoyl]-cyclopropyl}-amid

Analog Vorschrift (179c) aus 42 mg (0.29 mmol) 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure und

25 167 mg (75%ig, 0.29 mmol) 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-4-(2-cyan-4-fluor-phenyl-
amino)-benzylamid Trifluoracetat.

Ausbeute: 83% der Theorie

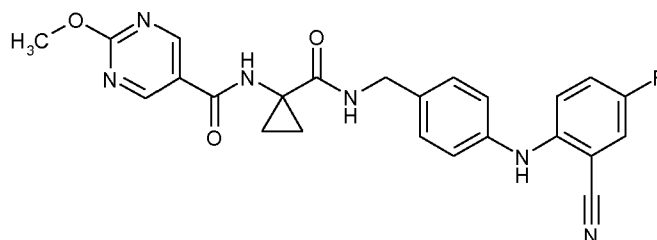
$C_{24}H_{21}FN_6O_2$ (444.46)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 445$

30 $R_t = 1.92$ min. Methode 13

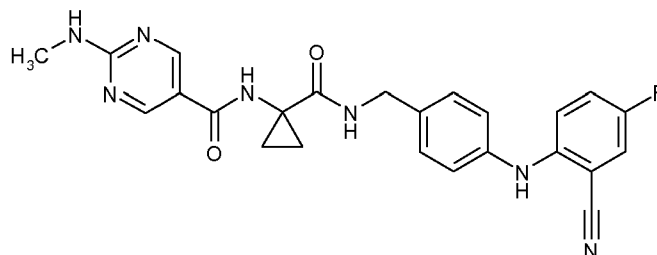
Die Beispiele 182 und 183 wurden analog aus 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-4-(2-
cyan-4-fluor-phenylamino)-benzylamid Trifluoracetat und den entsprechenden
Carbonsäuren erhalten.

Beispiel 182: 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyan-4-fluor-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



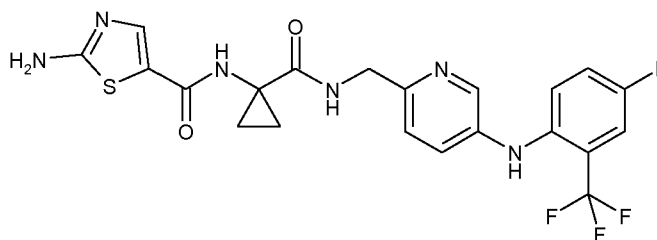
- 5 Ausbeute: 28% der Theorie
 $C_{24}H_{21}FN_6O_3$ (460.46)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 461$
 $R_t = 2.03$ min. Methode 13

10 **Beispiel 183:** 2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyan-4-fluor-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



- Ausbeute: 58% der Theorie
 $C_{24}H_{22}FN_7O_2$ (459.48)
 15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 460$
 $R_t = 1.91$ min. Methode 13

Beispiel 184: 2-Amino-thiazol-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



184a) 2-Acetylamino-thiazol-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

Aus 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid und 2-Acetylamino-thiazol-5-carbonsäure analog Vorschrift (142c).

Ausbeute: 51% der Theorie

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3S$ (536.50)

$R_t = 2.96$ min. Methode 7

184b) 2-Amino-thiazol-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

110 mg (0.21 mmol) 2-Acetylamino-thiazol-5-carbonsäure (1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid wurden über Nacht bei 80°C in 5 mL 4 molarer Salzsäure gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und der ausfallende Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 43% der Theorie

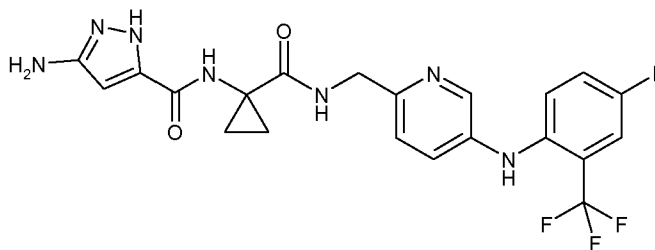
$C_{21}H_{18}F_4N_6O_2S$ (494.47)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 495$

$R_t = 2.73$ min. Methode 7

Die Beispiele 185 und 186 wurden analog aus 1-Amino-cyclopropan-carbonsäure-[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid Hydrochlorid und den entsprechenden Acetylamino-carbonsäure hergestellt.

Beispiel 185: 5-Amino-2H-pyrazol-3-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

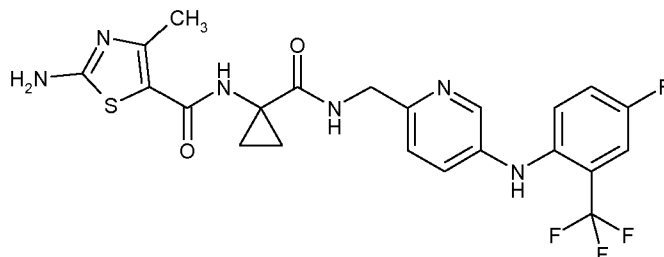


$C_{21}H_{19}F_4N_7O_2$ (477.42)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 478$

$R_t = 2.69$ min. Methode 7

Beispiel 186: 2-Amino-4-methyl-thiazol-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

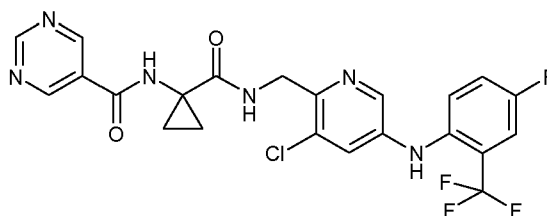


$C_{22}H_{20}F_4N_6O_2S$ (508.49)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 509$

$R_t = 2.67$ min. Methode 7

Beispiel 187: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid Dihydrochlorid



187a) 3-Chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril

Eine Lösung aus 5.00 g (28.9 mmol) 3,5-Dichlor-pyridin-2-carbonitril und 5.18 g (28.9 mmol) 4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamin in 75 mL DMSO wurde unter Kühlung mit 5.05 g (45.0 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt und dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser eingerührt und dann mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand reingte man chromatographisch über eine Kieselgelsäule (Petrolether mit 5 bis 15% Essigsäureethylester).

Ausbeute: 45% der Theorie

187b) (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin

Eine Lösung aus 100 mg (0.32 mmol) 3-Chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril in 3 mL THF wurde bei Raumtemperatur mit 31 μ L Boran-dimethylsulfid-Komplex versetzt und dann über Nacht gerührt. Anschließend wurde vorsichtig Methanol zugegeben und das Gemisch bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nachstehenden Reaktion eingesetzt.

187c) Pyrimidin-5-carbonsäure (1-([3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid Dihydrochlorid

Aus (6-Aminomethyl-5-chlor-pyridin-3-yl)-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-amin und 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonsäure analog zur Vorschrift für Beispiel 151 hergestellt.

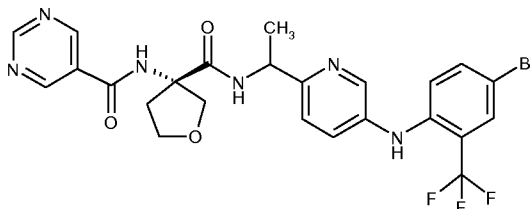
$C_{22}H_{17}ClF_4N_6O_2 \cdot 2 HCl$ (581.78)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 509$

$R_t = 3.68$ min. Methode 10

15

Beispiel 188: Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-(S)-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



Eine Lösung von 59 mg (0.25 mmol) (S)-3-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-tetrahydrofuran-3-carbonsäure und 48 mg (0.30 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol in 5 mL DMF wurde eine Stunde bei 50°C gerührt und dann mit 89 mg (0.25 mmol) [6-(1-Amino-ethyl)-pyridin-3-yl]-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl)-amin und 45 μ L (0.26 mmol) DIPEA versetzt.

Anschließend ließ man weiter eine Stunde bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 41% der Theorie

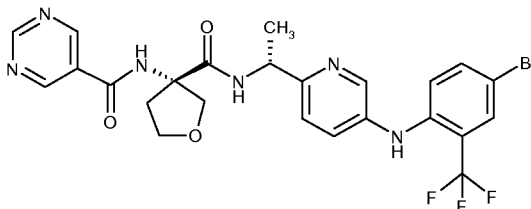
$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_3$ (579.37)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 579$

$R_t = 1.93$ min. Methode 12

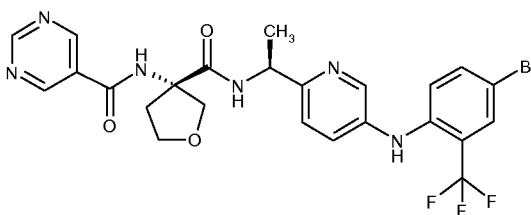
30

Beispiel 188a: Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



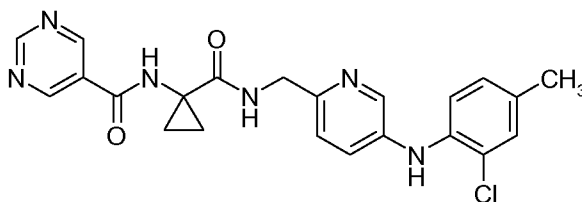
Diastereomerentrennung mittels chiraler HPLC (Säule: Daicel ASH; 250 x 4.6 mm; 5 µm;
 5 25°C; Eluent CO₂ / (Isopropanol + 0.2% Diethylamin) 80:20; Fluß: 10 mL/min)
 R_t = 5.32 – 7.15 Minuten

Beispiel 188b: Pyrimidin-5-carbonsäure (3-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



10 Diastereomerentrennung mittels chiraler HPLC (Säule: Daicel ASH; 250 x 4.6 mm; 5 µm;
 25°C; Eluent CO₂ / (Isopropanol + 0.2% Diethylamin) 80:20; Fluß: 10 mL/min)
 R_t = 8.23 – 10.51 Minuten

15 Beispiel 189: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{[5-(2-chlor-4-methyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



Analog Beispiel 1d) wurde das Produkt durch Amidkupplung aus 1-[(Pyrimidin-5-carbo-
 nyl)-amino]-cyclopropan carbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2-chlor-4-methyl-
 20 phenyl)-amin unter Verwendung von TBTU als Kupplungsreagenz und Diisopropylethyl-
 amin als Base hergestellt.

C₂₂H₂₁ClN₆O₂ (436.90)

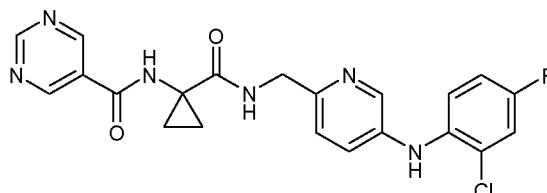
Massenspektrum (ESI): [M+H]⁺ = 437

$$[M-H]^- = 435$$

 $R_t = 1.59 \text{ min}$

(Methode 2)

Beispiel 190: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-[[5-(2-chlor-4-fluor-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

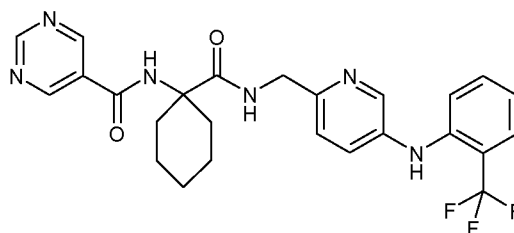


Analog Beispiel 1d) wurde das Produkt durch Amidkupplung aus 1-[(Pyrimidin-5-carboxyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2-chlor-4-fluor-phenyl)-amin hergestellt, wobei TBTU als Kupplungsreagenz und Diisopropylethylamin als Base eingesetzt wurden.

 $C_{21}H_{16}ClFN_6O_2$ (440.86)
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 441$
 $R_t = 1.50 \text{ min}$

(Methode 2)

Beispiel 191: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-[[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-cyclohexyl)-amid



191a) 1-Amino-cyclohexancarbonsäure [5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-amid

61 mg (0.25 mmol) 1-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclohexancarbonsäure, 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 53 μ L (0.38 mmol) Triethylamin in 2 mL DMF wurden 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 67 mg (0.25 mmol) (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend weiter über Nacht gerührt und dann chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure). 93 mg des isolierten Boc-geschützten Amins wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur in 5 mL eines 1:1 Gemisches

aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingedampft und dann mittels Chromatographie gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 68% der Theorie (als Trifluoracetat)

5 Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 393$

$R_t = 1.70$ min Methode 6

191b) Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclohexyl)-amid

10 Herstellung aus 1-Amino-cyclohexancarbonsäure [5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid und Pyrimidin-5-carbonsäure analog Vorschrift 191a).

Ausbeute: 37% der Theorie

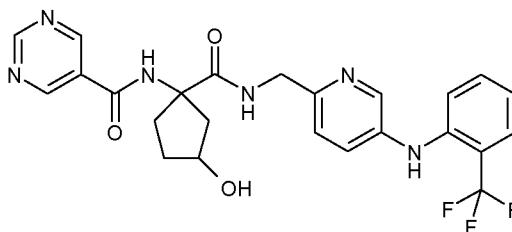
$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$ (498.51)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 499$

15 $[M-H]^- = 497$

$R_t = 1.84$ min (Methode 5)

Beispiel 192: Pyrimidin-5-carbonsäure (3-hydroxy-1-{[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopentyl)-amid



20

192a) 1-Amino-3-hydroxy-cyclopentancarbonsäure [5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

1-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-cyclopentancarbonsäure und (6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-(2-trifluormethyl-phenyl)-amin wurden analog Vorschrift 191a) umgesetzt.

25 Ausbeute: 49% der Theorie (als Trifluoracetat)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 395$

$R_t = 1.62$ min Methode 6

192b) Pyrimidin-5-carbonsäure (3-hydroxy-1-{[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopentyl)-amid

30

Die Zielverbindung wurde aus 1-Amino-3-hydroxy-cyclopentancarbonsäure [5-(2-trifluor-methyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid und Pyrimidin-5-carbonsäure analog zur Vorschrift 191a) hergestellt.

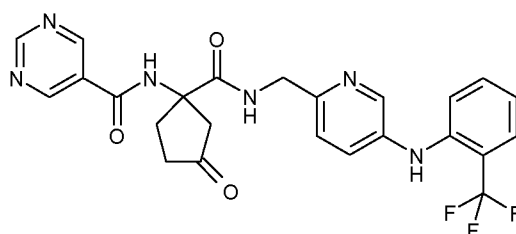
Ausbeute: 55% der Theorie

5 $C_{24}H_{23}F_3N_6O_3$ (500.48)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 501$

$R_t = 1.66$ min (Methode 5)

10 Beispiel 193: Pyrimidin-5-carbonsäure (3-oxo-1-{[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopentyl)-amid



10 mg Pyrimidin-5-carbonsäure (3-hydroxy-1-{[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopentyl)-amid in 1 mL Acetonitril wurden mit 8 mg Dess-Martin-Periodinan Reagenz versetzt und 1 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

15 Anschließend wurde das Reaktionsgemisch chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 90% der Theorie

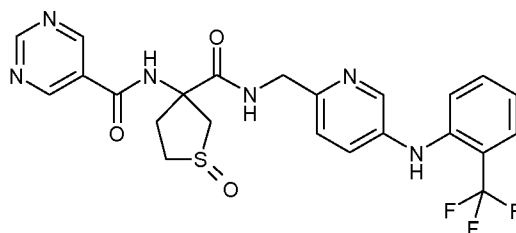
$C_{24}H_{21}F_3N_6O_3$ (498.46)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 499$

20 $[M-H]^- = 497$

$R_t = 1.73$ min (Methode 5)

Beispiel 194: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-oxo-3-{[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydro-1 λ^4 -thiophen-3-yl)-amid



194a) 3-Amino-1-oxo-tetrahydrothiophen-3-carbonsäure [5-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

Das Produkt wurde aus 3-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-oxo-tetrahydro-thiophen-3-carbon-

5 Vorschrift 191a) erhalten.

Ausbeute: 96% der Theorie (als Trifluoracetat)

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 413$

$R_t = 1.62$ min Methode 6

10 194b) Pyrimidin-5-carbonsäure (1-oxo-3-{[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-tetrahydro-thiophen-3-yl)-amid

Hergestellt aus 3-Amino-1-oxo-tetrahydro-thiophen-3-carbonsäure-[5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid und Pyrimidin-5-carbonsäure analog zur Vorschrift 191a).

15 Ausbeute: 58% der Theorie

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_3S$ (518.52)

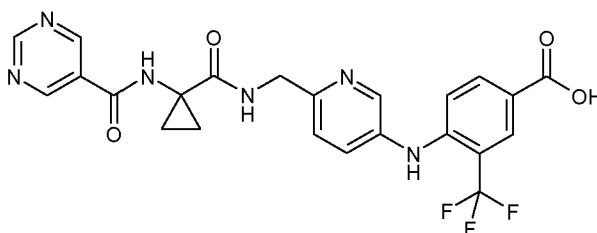
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 519$

$[M+H]^+ = 517$

$R_t = 1.66$ min (Methode 5)

20

Beispiel 195: 4-{6-[(1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonyl)-amino]-methyl]-pyridin-3-ylamino}-3-trifluormethyl-benzoesäure



469 (0.91 mmol) 4-{6-[(1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonyl)-amino]-methyl]-pyridin-3-ylamino}-3-trifluormethyl-benzoesäure-methylester wurden über Nacht in 5 mL 1N wässriger Natriumhydroxid-Lösung und 20 mL Ethanol bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 1N wässriger Salzsäure neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol und DMF gelöst, filtriert und dann chromatographiert (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: 30 Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 69% der Theorie

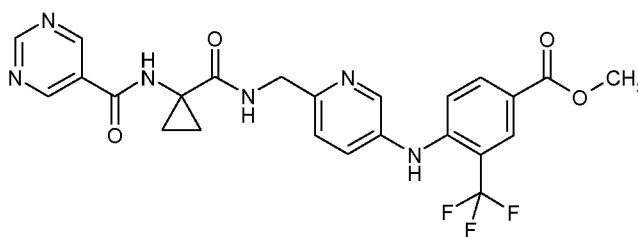
$C_{23}H_{19}F_3N_6O_4$ (500.44)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 501$

$[M-H]^- = 499$

5

Beispiel 196: 4-{6-[(1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-ylamino}-3-trifluormethyl-benzoesäure-methylester



196a) 4-(6-Cyano-pyridin-3-ylamino)-3-trifluormethyl-benzoesäure-methylester

1190 mg (3.48 mmol) 5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-carbonitril, 221 μ L (1.6 mmol) Triethylamin und 97 mg (0.13 mmol) $Pd(dddP)Cl_2$ in 10 mL Methanol und 2 mL DMF wurden in einem Autoklaven bei einem Kohlenmonoxiddruck von 5 bar über 60 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel wurde der Rückstand in Acetonitril und Methanol gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde anschließend eingeeengt und chromatographisch gereinigt (1.Säule: RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.1% Trifluoressigsäure; 2. Säule: Kieselgel, Fließmittel: Dichlormethan).

Ausbeute: 78% der Theorie

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 322$

20

196b) 4-(6-Aminomethyl-pyridin-3-ylamino)-3-trifluormethyl-benzoesäure-methylester

860 mg (2.7 mmol) 4-(6-Cyano-pyridin-3-ylamino)-3-trifluormethyl-benzoesäure-methylester in 30 mL methanolischem Ammoniak wurden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi in Gegenwart von 100 mg Raney-Nickel hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat von Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 76% der Theorie

Massenspektroskopie $[M+H]^+ = 326$

196c) 4-{6-[(1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonyl)-amino]-methyl}-pyridin-3-ylamino}-3-trifluormethyl-benzoesäure-methylester

30

191 mg (0.92 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonsäure, 305 mg (0.95 mmol) TBTU und 203 μ L (1.85 mmol) N-Methylmorpholin in 3 mL DMF wurden 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 300 mg (0.92 mmol) 4-(6-Aminomethyl-pyridin-3-ylamino)-3-trifluormethyl-benzoesäure-methylester versetzt und über das Wochenende stehen gelassen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mittels Chromatographie gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Trifluoressigsäure).

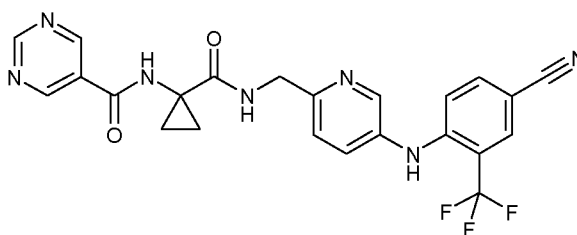
Ausbeute: 62% der Theorie

$C_{24}H_{21}F_3N_6O_4$ (514.46)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 515$

$R_t = 1.73$ min (Methode 12)

Beispiel 197: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-[(5-(4-cyano-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



55 mg (0.18 mmol) Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[(5-amino-pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-cyclopropyl}-amid, 33 mg (0.18 mmol) 4-Fluor-3-(trifluormethyl)benzonitril und 42 mg (0.35 mg) Kalium-*tert*-butylat in 5 mL DMSO wurden 1 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 23% der Theorie

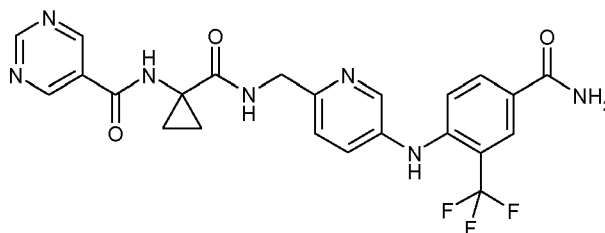
$C_{23}H_{18}F_3N_7O_2$ (481.44)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 482$

$[M-H]^- = 480$

$R_t = 1.69$ min (Methode 12)

Beispiel 198: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-[(5-(4-carbamoyl-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



Eine Lösung von 50 mg (0.10 mmol) 4-{6-[(1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonyl)-amino]-methyl-pyridin-3-ylamino}-3-trifluormethyl-benzoesäure, 33 mg (0.10 mmol) TBTU und 12 μ L (0.11 mmol) N-Methylmorpholin in 0.5 mL DMF wurde 3 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 17 μ L (0.11 mmol) 2,4-Dimethoxybenzylamin versetzt, weitere 10 Minuten gerührt und über Nacht stehen gelassen. Zur Abspaltung der Benzylgruppe wurde das Gemisch mit 10 mL Dichlormethan und 10 mL Trifluoressigsäure versetzt, über Nacht stehen gelassen und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde filtriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2% Trifluoressigsäure).

Ausbeute: 6% der Theorie

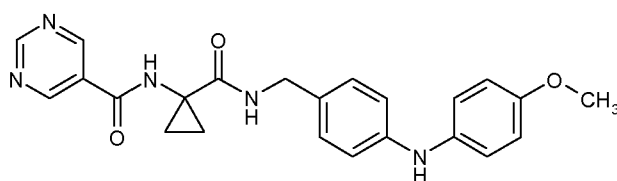
$C_{23}H_{20}F_3N_7O_3$ (499.45)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 500$

$[M-H]^- = 498$

15

Beispiel 199: Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(4-methoxy-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



Erhalten aus 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropan-carbonsäure und (4-Amino-methyl-phenyl)-(4-methoxy-phenyl)-amin analog zu Vorschrift 191a).

Ausbeute: 37% der Theorie

$C_{23}H_{23}N_5O_3$ (417.47)

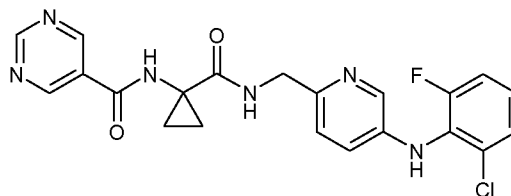
Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 418$

$[M-H]^- = 416$

25 $R_t = 1.83$ min

(Methode 12)

Beispiel 200: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-[[5-(2-chlor-6-fluor-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



Kupplung von 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure und (6-Amino-methyl-pyridin-3-yl)-(2-chlor-6-fluor-phenyl)-amin trifluoracetat mit TBTU analog zur
5 Vorschrift 191a).

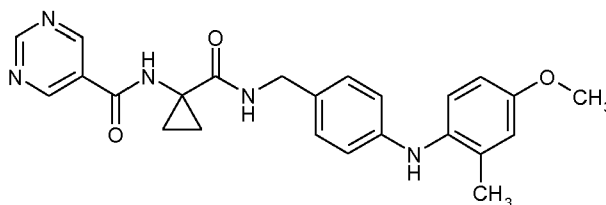
$C_{21}H_{18}ClFN_6O_2$ (440.86)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 441$

$[M]^- = 439$

10 $R_t = 1.38$ min (Methode 2)

Beispiel 201: Pyrimidin-5-carbonsäure {1-[4-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



15 Hergestellt aus 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropancarbonsäure und (4-Amino-methyl-phenyl)-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-amin nach Vorschrift 191a).

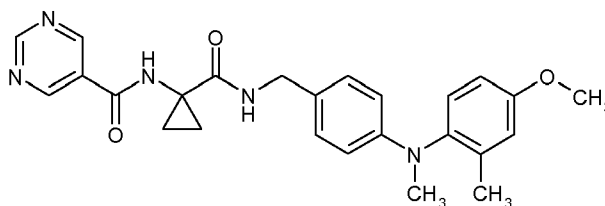
$C_{24}H_{25}N_5O_3$ (431.49)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 432$

$[M+H]^+ = 430$

20 $R_t = 1.97$ min (Methode 12)

Beispiel 202: Pyrimidin-5-carbonsäure (1-{4-[(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-methyl-amino]-benzylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



73 mg (0.35 mmol) 1-[(Pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-cyclopropanecarbonsäure und 57 mg (0.35 mmol) CDI wurden 30 Minuten bei 50°C in 5 mL DMF gerührt. 90 mg (0.35 mmol) (4-Aminomethyl-phenyl)-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-methyl-amin und 101 µL Diisopropylethylamin wurden bei Raumtemperatur zugegeben und man ließ weiter über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in Methanol gelöst und chromatographisch gereinigt (RP mit Fließmittelgradient, Fließmittel: Acetonitril und Wasser mit 0.2 % Trifluoressigsäure).

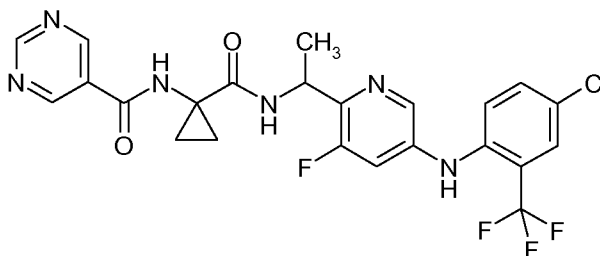
Ausbeute: 19% der Theorie

10 $C_{25}H_{27}N_5O_3$ (445.52)

Massenspektrum (ESI): $[M+H]^+ = 446$

$R_t = 2.16$ min (Methode 12)

15 Beispiel 203: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



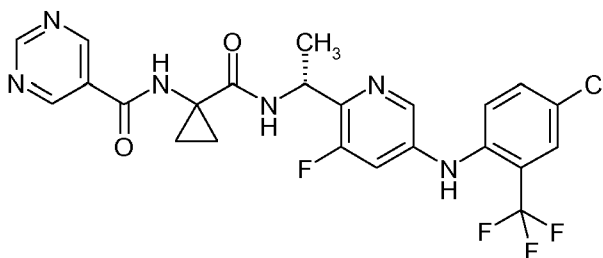
Hergestellt aus den Intermediaten A1 und B1 nach AAV1

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_2$ (522.89)

$R_t = 2.30$ Minuten Methode 2

20 Das Racemat wurde mittels chiraler HPLC (Säule: Daicel AD-H 250 x 20 mm; 5 µm; 25°C; Eluent CO_2 / Isopropanol (+0.2% Diethylamin) 80:20; Fluß: 10 mL/min) in die Enantiomere getrennt.

25 Beispiel 203a: (R)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid

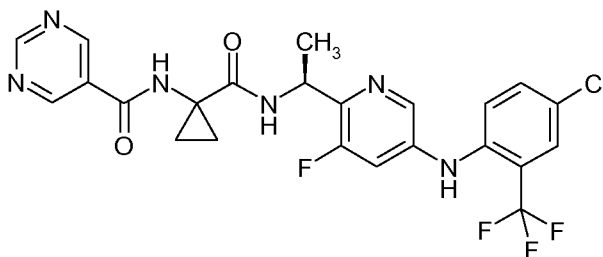


analytische chirale HPLC (Säule: Daicel AD-H; 250 x 4.6 mm; 5 µm; 25°C; Eluent CO₂ / Isopropanol 80:20; Fluß: 4 mL/min)

R_t = 1.62 Minuten

5

Beispiel 203b: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid

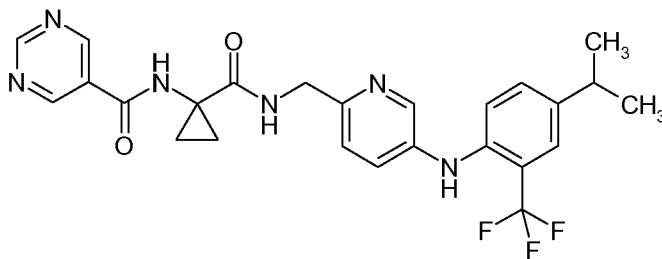


analytische chirale HPLC (Säule: Daicel AD-H; 250 x 4.6 mm; 5 µm; 25°C; Eluent CO₂ / Isopropanol 80:20; Fluß: 4 mL/min)

10

R_t = 2.29 Minuten

Beispiel 204: Pyrimidin-5-carbonsäure(1-{[5-(4-isopropyl-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



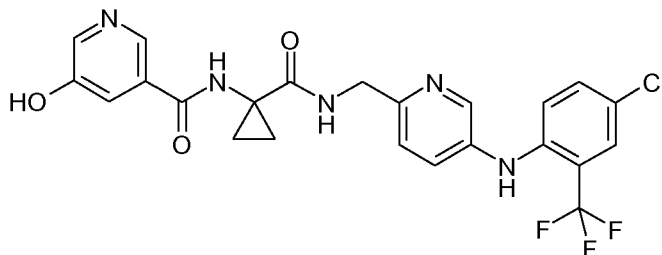
15

Hergestellt aus den Intermediaten A2 und B1 nach AAV1

C₂₅H₂₅F₃N₆O₂ (498.51)

R_t = 1.95 Minuten (Methode 2)

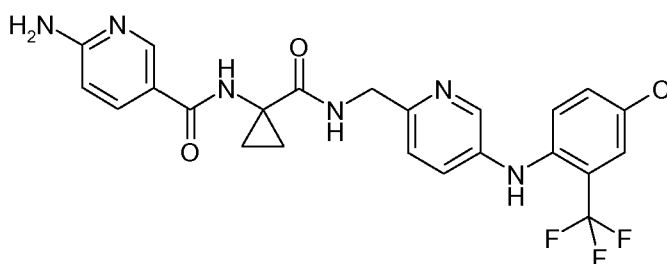
Beispiel 205: N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-5-hydroxy-nicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C1 und 5-Hydroxynicotinsäure nach AAV1

5 $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)
 $R_t = 1.74$ Minuten (Methode 13)

Beispiel 206: 6-Amino-N-(1-([5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-nicotinamid

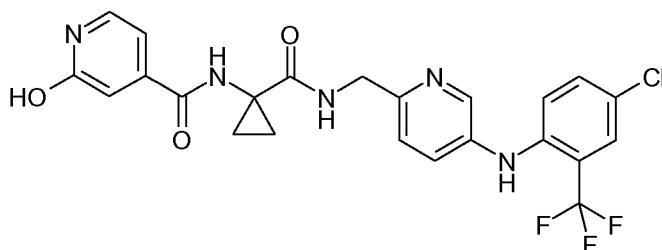


10

Hergestellt aus Intermediat C1 und 6-Aminonicotinsäure nach AAV1

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.90)
 $R_t = 1.60$ Minuten (Methode 13)

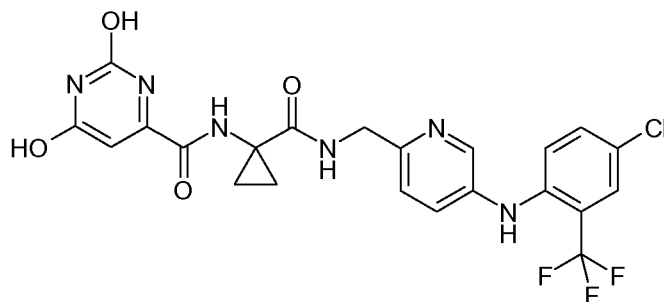
15 **Beispiel 207:** N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-2-hydroxy-isonicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C1 und 2-Hydroxy-isonicotinsäure nach AAV1

20 $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)
 $R_t = 1.69$ Minuten (Methode 13)

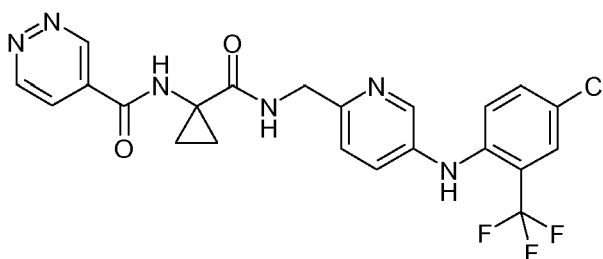
Beispiel 208: 2,6-Dihydroxy-pyrimidin-4-carbonsäure-(1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



- 5 Hergestellt aus Intermediat C1 und 2,6-Dihydroxy-pyrimidin-4-carbonsäure nach AAV1
 $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_4$ (522.87)
 $R_t = 1.70$ Minuten (Methode 13)

Beispiel 209: Pyridazin-4-carbonsäure (1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

10

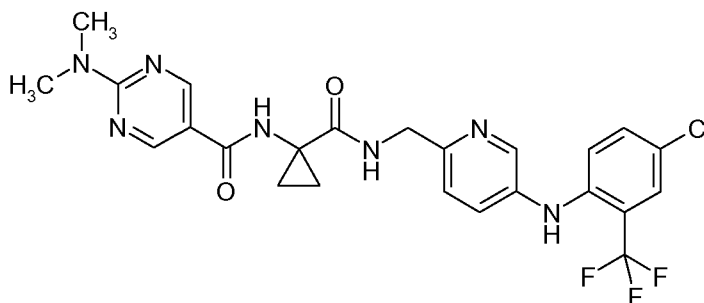


Hergestellt aus Intermediat C1 und Pyridazin-4-carbonsäure nach AAV1

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_2$ (522.87)
 $R_t = 1.76$ Minuten (Methode 13)

15

Beispiel 210: 2-Dimethylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

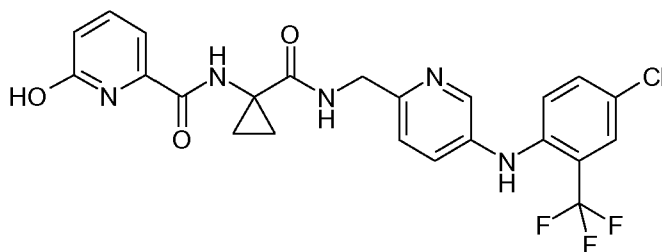


Hergestellt aus Intermediat C1 und 2-Dimethylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{23}ClF_3N_7O_2$ (533.94)

$R_t = 1.94$ Minuten (Methode 13)

- 5 Beispiel 211: 6-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäure-(1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

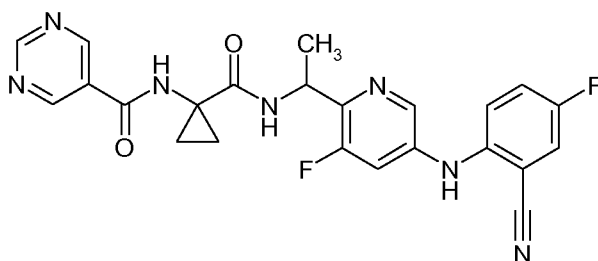


Hergestellt aus Intermediat C1 und 6-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäure nach AAV1

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)

- 10 $R_t = 1.75$ Minuten Methode 13

Beispiel 212: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(2-cyano-4-fluor-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



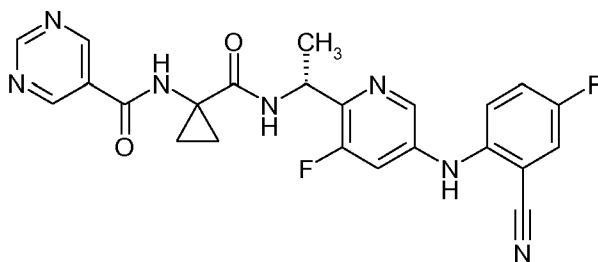
- 15 Hergestellt aus den Intermediaten A4 und B1 nach AAV1

$C_{23}H_{19}F_2N_7O_2$ (463.45)

$R_t = 1.81$ Minuten Methode 2

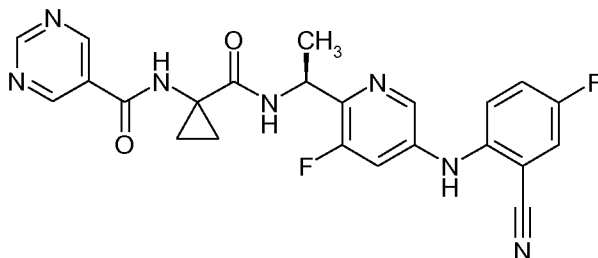
- 20 Das Racemat wurde mittels chiraler HPLC (Säule: Daicel AD-H 250 x 20mm; 5 μ m; 25°C; Eluent CO_2 / Isopropanol (+0.2% Diethylamin) 80:20; Fluß: 10 mL/min) in die Enantiomere getrennt:

Beispiel 212a: (R)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(2-cyano-4-fluor-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



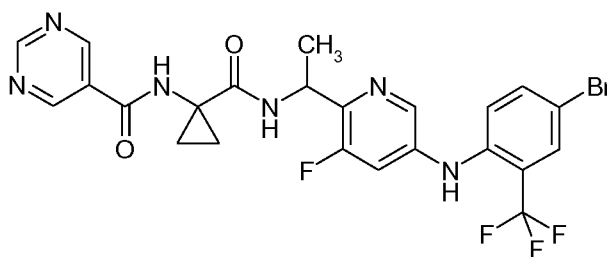
$R_t = 2.75$ Minuten

5 Beispiel 212b: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(2-cyano-4-fluor-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amide



$R_t = 5.12$ Minuten

10 Beispiel 213: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid



Hergestellt aus den Intermediaten A5 und B1 nach AAV1

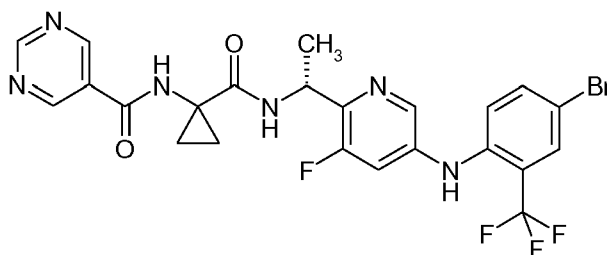
$C_{23}H_{19}BrF_4N_6O_2$ (567.34)

$R_t = 2.34$ Minuten (Methode 2)

15

Das Racemat wurde mittels chiraler HPLC in die Enantiomere getrennt:

Beispiel 213a: (R)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid

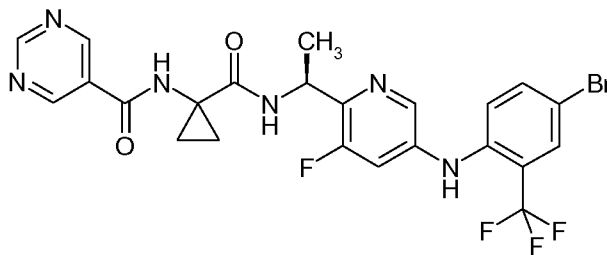


analytische chirale HPLC (Säule: Daicel AD-H; 250 x 4.6 mm; 5 µm; 25°C; Eluent CO₂ / Isopropanol 80:20; Fluß: 4mL/min)

R_t = 1.78 Minuten

5

Beispiel 213b: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{1-[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-3-fluor-pyridin-2-yl]-ethylcarbamoyl}-cyclopropyl)-amid

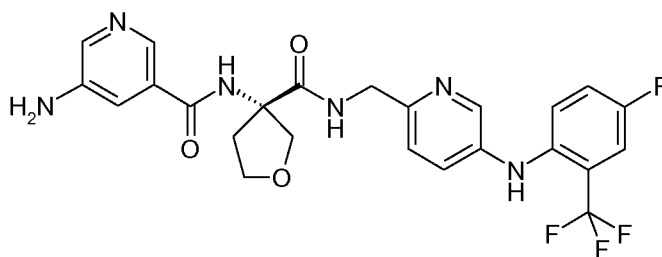


analytische chirale HPLC (Säule: Daicel AD-H; 250 x 4.6 mm; 5 µm; 25°C; Eluent CO₂ / Isopropanol 80:20; Fluß: 4mL/min)

R_t = 2.55 Minuten

10

Beispiel 214: (S)-5-Amino-N-(3-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



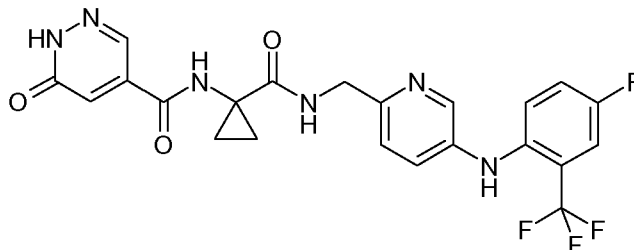
15

Hergestellt aus den Intermediaten A6 und B2 nach AAV1

C₂₅H₂₃F₄N₅O₃ (517.48)

R_t = 3.33 Minuten (Methode 7)

Beispiel 215: 6-Oxo-5,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Oxo-5,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure nach

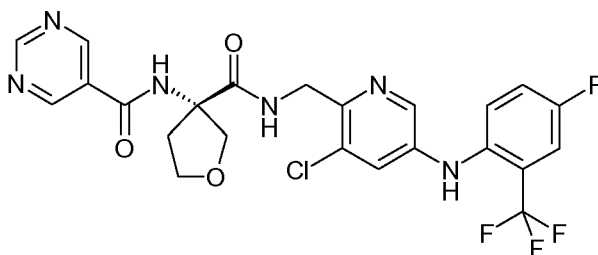
5 AAV1

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_3$ (490.42)

$R_t = 2.80$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 216: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

10



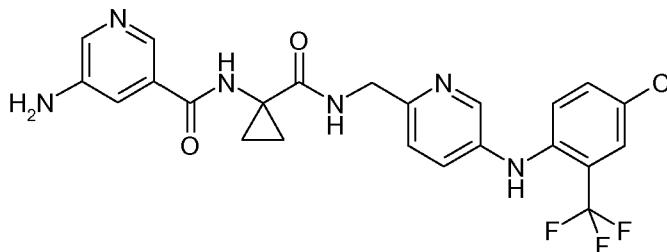
Hergestellt aus den Intermediaten A8 und B3 nach AAV1

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_3$ (538.89)

$R_t = 3.86$ Minuten (Methode 7)

15

Beispiel 217: 5-Amino-N-(1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-nicotinamid

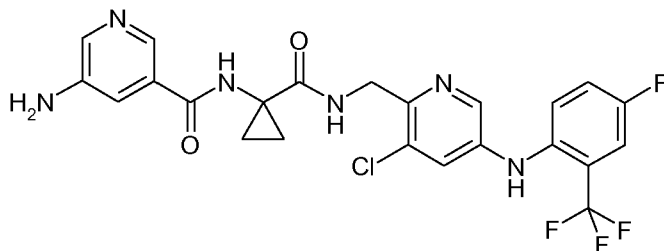


Hergestellt aus Intermediat C1 und 5-Aminonicotinsäure nach AAV1.

20 $C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.90)

$R_t = 2.01$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 218: 5-Amino-N-(1-[[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nicotinamid



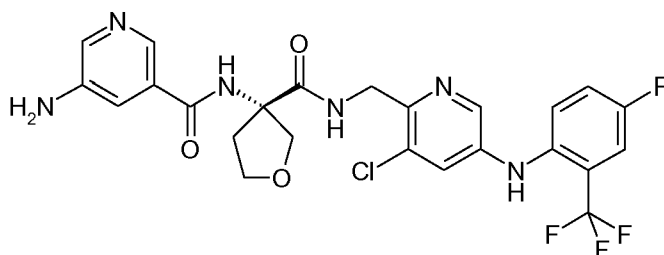
5

Hergestellt aus den Intermediaten A8 und B4 nach AAV1

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_2$ (522.89)

$R_t = 3.21$ Minuten (Methode 7)

10 **Beispiel 219:** (S)-5-Amino-N-(3-[[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

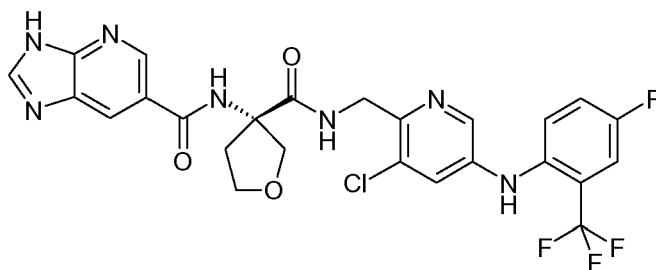


Hergestellt aus den Intermediaten A8 und B2 nach AAV1

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

15 $R_t = 3.22$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 220: (S)-3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-(3-[[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluoromethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



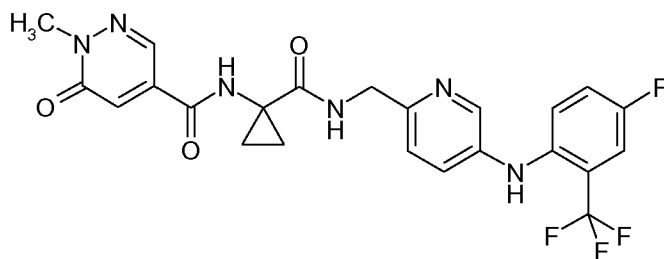
20

Hergestellt aus den Intermediaten A8 und B5 nach AAV1

$C_{25}H_{20}ClF_4N_7O_3$ (577.92)

$R_t = 3.62$ Minuten (Methode 7)

- 5 Beispiel 221: 1-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

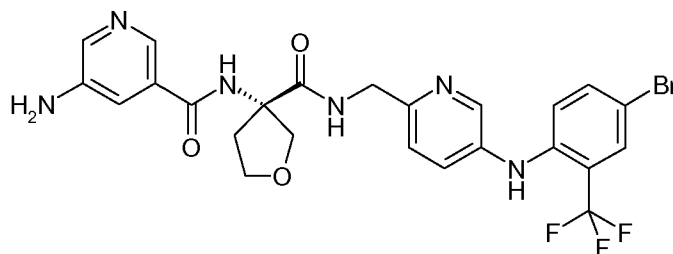


Hergestellt aus Intermediat C2 und 1-Methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carbonsäure nach AAV1

- 10 $C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)

$R_t = 2.95$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 222: (S)-5-Amino-N-(3-[[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



15

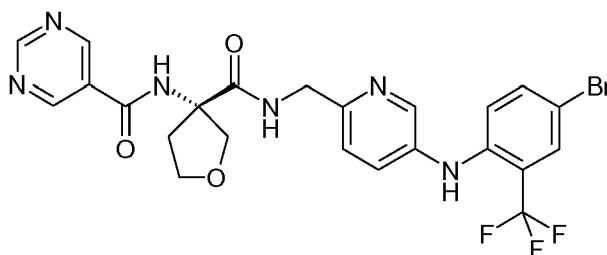
Hergestellt aus den Intermediaten A9 und B2 nach AAV1

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_3$ (579.37)

$R_t = 1.88$ Minuten (Methode 2)

- 20 Beispiel 223: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[5-(4-brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

- 331 -



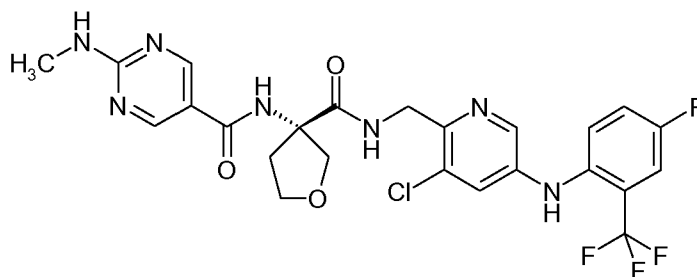
Hergestellt aus den Intermediaten A9 und B3 nach AAV1

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_3$ (565.35)

$R_t = 1.74$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 224: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluor-methyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



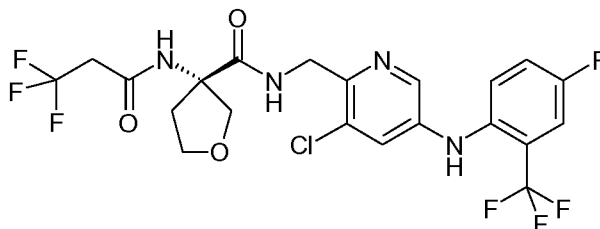
10 Hergestellt aus Intermediat C3 und 2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$ (567.93)

$R_t = 3.89$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 225: (S)-3-(3,3,3-Trifluor-propionylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

15



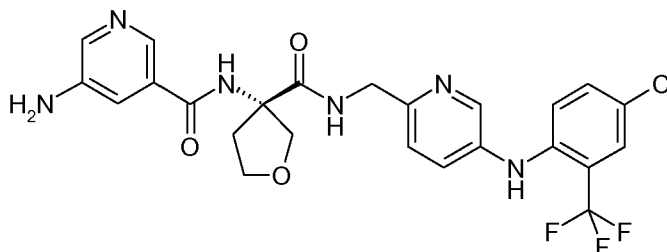
Hergestellt aus Intermediat C3 und 3,3,3-Trifluor-propionsäure nach AAV1

$C_{21}H_{18}ClF_7N_4O_3$ (542.84)

$R_t = 4.18$ Minuten (Methode 7)

20

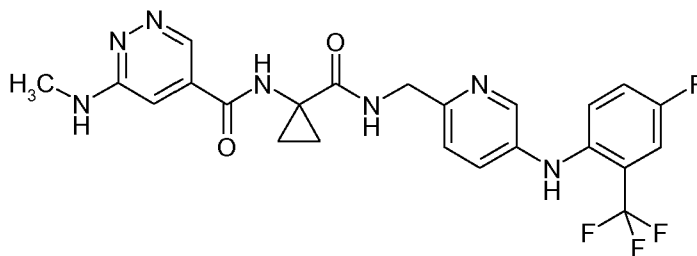
Beispiel 226: (S)-5-Amino-N-(3-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



Hergestellt aus den Intermediaten A3 und B2 nach AAV1

5 $C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.92)
 $R_t = 1.57$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 227: 6-Methylamino-pyridazine-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

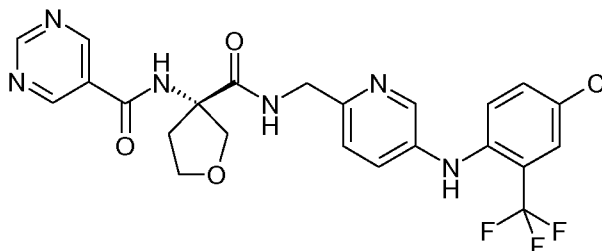


10

Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Methylamino-pyridazine-4-carbonsäure nach AAV1

$C_{23}H_{21}F_4N_7O_2$ (503.46)
 $R_t = 1.55$ Minuten (Methode 5)

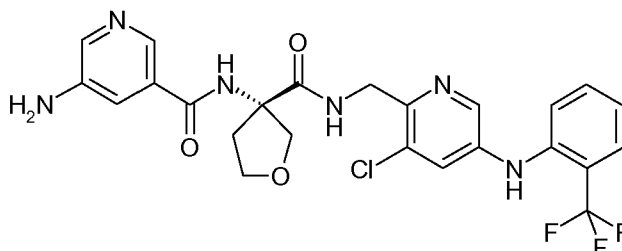
15 **Beispiel 228:** (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



Hergestellt aus den Intermediaten A3 und B3 nach AAV1

20 $C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_3$ (520.90)
 $R_t = 1.74$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 229: (S)-5-Amino-N-(3-[[3-chlor-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

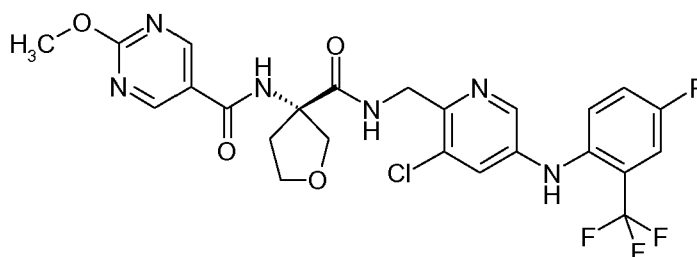


5 Hergestellt aus den Intermediaten A10 und B2 nach AAV1

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.92)

$R_t = 3.19$ Minuten (Methode 7)

10 **Beispiel 230:** (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[3-chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

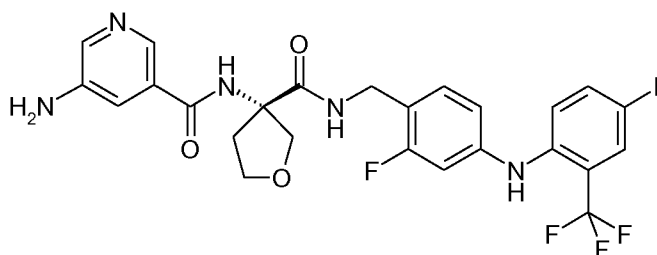


Hergestellt aus Intermediat C3 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$ (568.91)

15 $R_t = 4.01$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 231: (S)-5-Amino-N-{3-[2-fluor-4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid

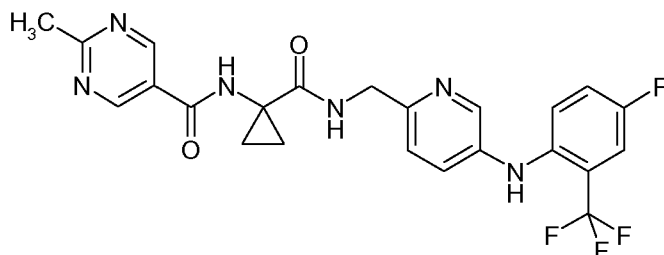


20 Hergestellt aus den Intermediaten A11 und B2 nach AAV1

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$ (535.47)
 $R_t = 1.23$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 232: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

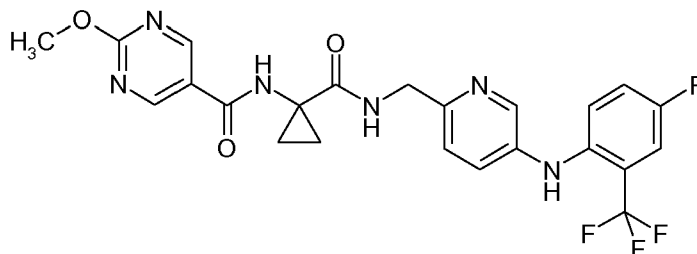


Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)
 $R_t = 1.94$ Minuten (Methode 2)

10

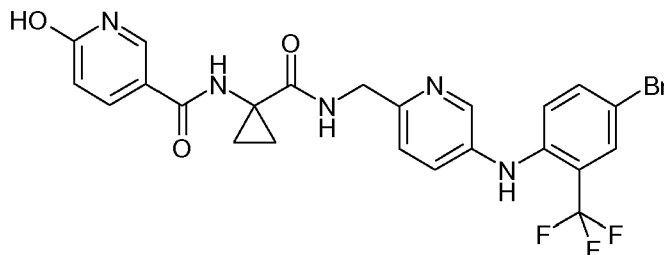
Beispiel 233: 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

15 $C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)
 $R_t = 2.00$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 234: N-(1-[[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-hydroxy-nicotinamid



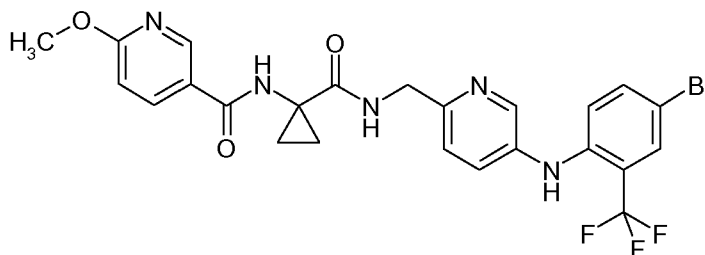
20

Hergestellt aus Intermediat C4 und 6-Hydroxy-nicotinsäure nach AAV1

$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

$R_t = 1.79$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 235: N-(1-[[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-methoxy-nicotinamid

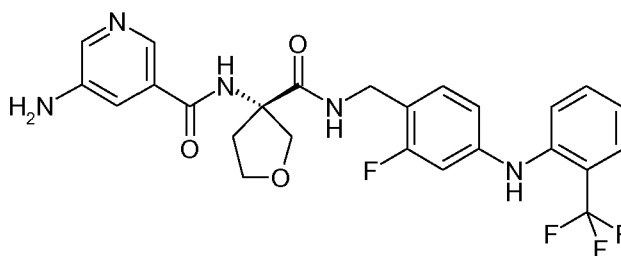


Hergestellt aus Intermediat C4 und 6-Methoxy-nicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$ (564.36)

- 10 $R_t = 1.84$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 236: (S)-5-Amino-N-{3-[2-fluor-4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid

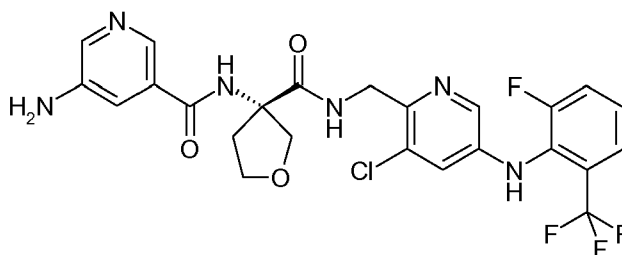


- 15 Hergestellt aus den Intermediaten A12 und B2 nach AAV1

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

$R_t = 3.07$ Minuten (Methode 3)

- 20 Beispiel 237: (S)-5-Amino-N-(3-[[3-chlor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



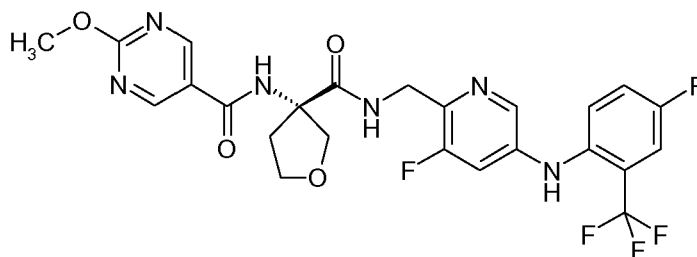
Hergestellt aus Intermediat C5 und 5-Aminonicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

$R_t = 3.28$ Minuten (Methode 3)

5

Beispiel 238: (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluoromethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

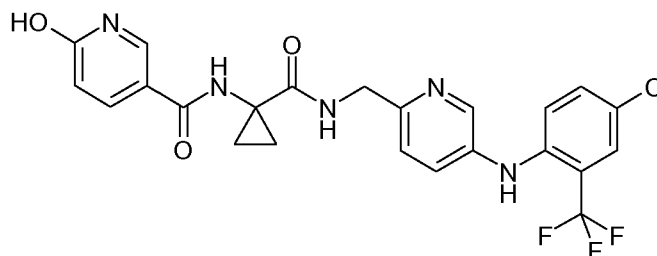


10 Hergestellt aus Intermediat C6 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_4$ (552.46)

$R_t = 3.62$ Minuten (Methode 3)

15 **Beispiel 239:** N-(1-[[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-hydroxy-nicotinamid

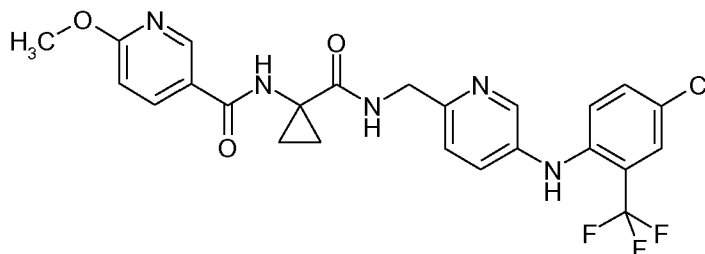


Hergestellt aus Intermediat C1 und 6-Hydroxy-nicotinsäure nach AAV1

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)

$R_t = 1.71$ Minuten (Methode 2)

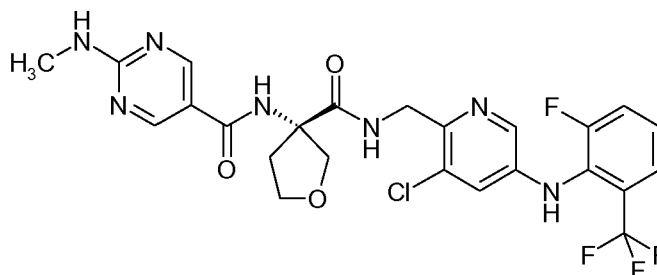
Beispiel 240: N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-6-methoxy-nicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C1 und 6-Methoxy-nicotinsäure nach AAV1

5 $C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.91)
 $R_t = 1.75$ Minuten (Methode 2)

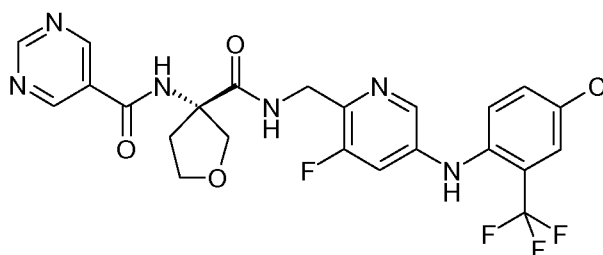
Beispiel 241: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-([3-chlor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



Hergestellt aus Intermediat C5 und 2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$ (567.93)
 $R_t = 4.64$ Minuten (Methode 3)

Beispiel 242: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-([5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

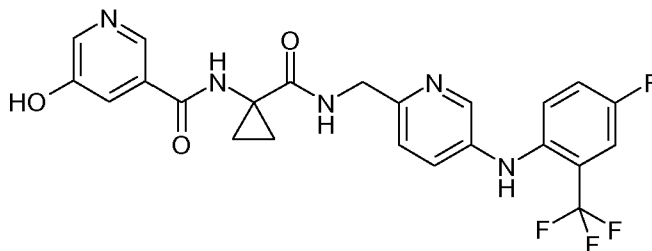


Hergestellt aus den Intermediaten A15 und B3 nach AAV1

20 $C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_3$ (538.89)

R_t = 2.15 Minuten (Methode 2)

Beispiel 243: N-(1-([5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-5-hydroxy-nicotinamid



5

Hergestellt aus Intermediat C2 und 5-Hydroxynicotinsäure nach AAV1

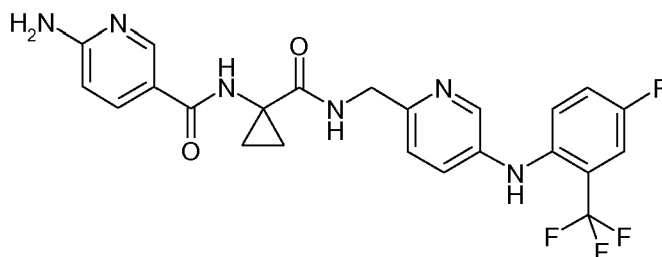
$C_{23}H_{19}F_4N_5O_3$ (489.43)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 490$

$[M-H]^- = 488$

10

Beispiel 244: 6-Amino-N-(1-([5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-nicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Aminonicotinsäure nach AAV1

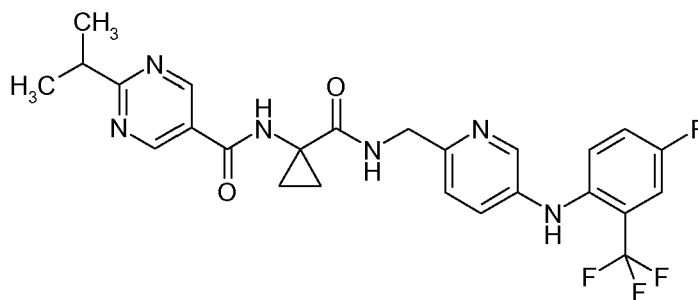
15 $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 489$

$[M-H]^- = 487$

20

Beispiel 245: 2-Isopropyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-([5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid



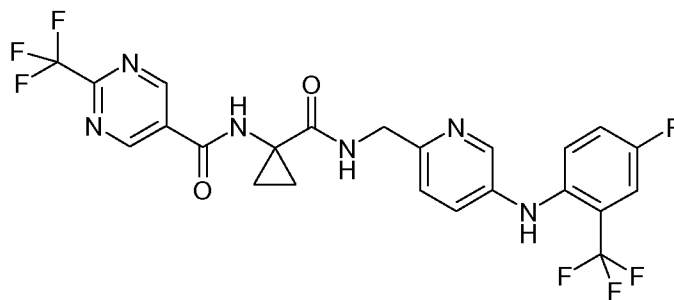
Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Isopropyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_2$ (516.50)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 517$

5

Beispiel 246: 2-Trifluormethyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

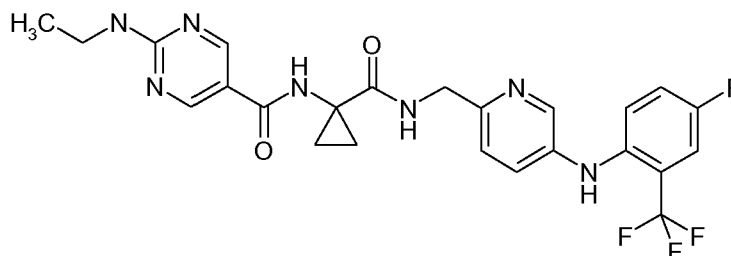


Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Trifluormethyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

10 $C_{23}H_{17}F_7N_6O_2$ (542.41)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 543$

Beispiel 247: 2-Ethylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



15

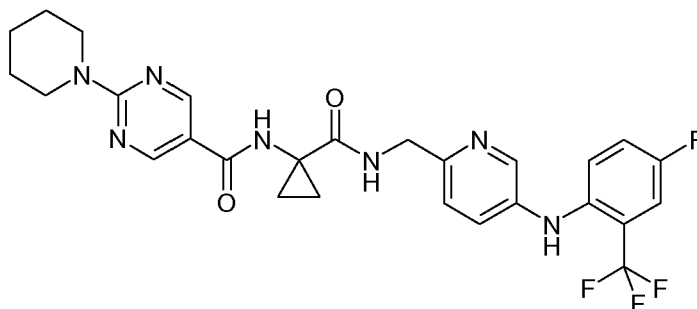
Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Ethylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{23}F_4N_7O_2$ (517.48)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 518$

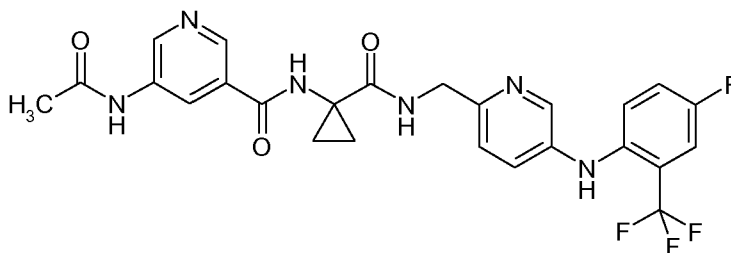
$R_t = 1.58$ Minuten (Methode 5)

Beispiel 248: 2-Piperidin-1-yl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



- 5 Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Piperidin-1-yl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1
 $C_{27}H_{27}F_4N_7O_2$ (557.55)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 558$

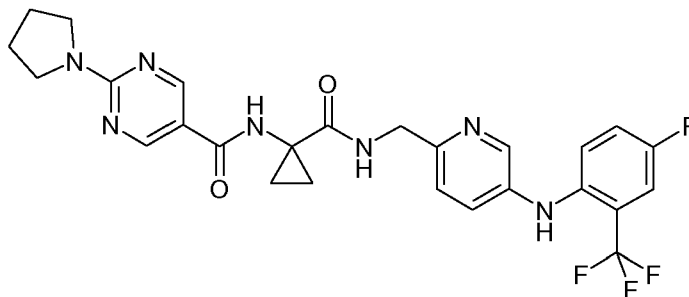
10 **Beispiel 249:** 5-Acetylamino-N-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-nicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C2 und 5-Acetylamino-Nicotinsäure nach AAV1
 $C_{25}H_{22}F_4N_6O_3$ (530.48)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 531$

15

Beispiel 250: 2-Pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

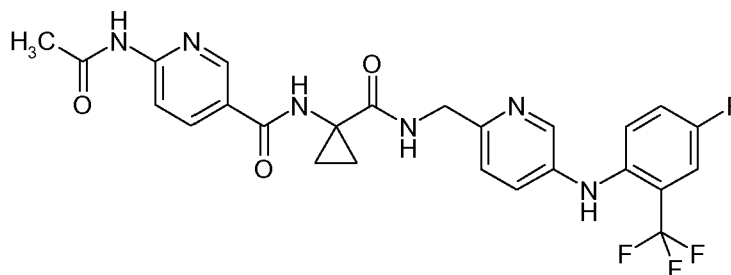


Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Pyrrolidin-1-yl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{26}H_{25}F_4N_7O_2$ (543.52)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 544$

- 5 Beispiel 251: 6-Acetylamino-N-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nicotinamid

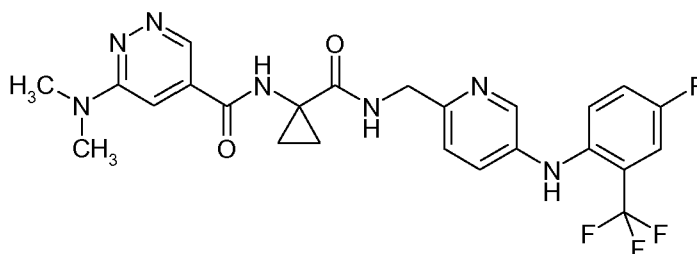


Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Acetylamino-nicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{22}F_4N_6O_3$ (530.48)

- 10 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 531$

- Beispiel 252: 6-Dimethylamino-pyridazin-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

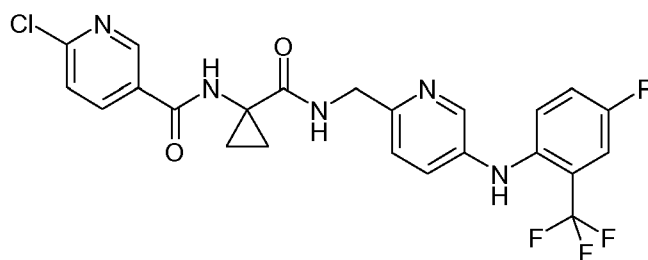


- 15 Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Dimethylamino-pyridazin-4-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{23}F_4N_7O_2$ (517.48)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 518$

- 20 Beispiel 253: 6-Chlor-N-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nicotinamid



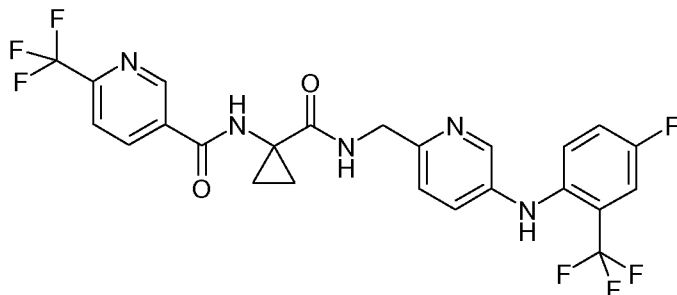
Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Chlor-nicotinsäure nach AAV1

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$ (507.87)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 508$

5

Beispiel 254: N-(1-([5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-6-trifluormethyl-nicotinamid

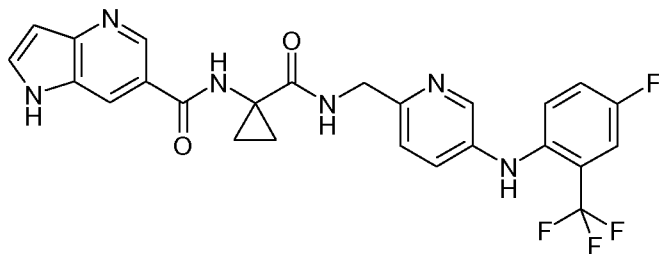


Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-trifluormethyl-nicotinsäure nach AAV1

10 $C_{24}H_{18}F_7N_5O_2$ (541.43)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 542$

Beispiel 255: 1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-carbonsäure-(1-([5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid



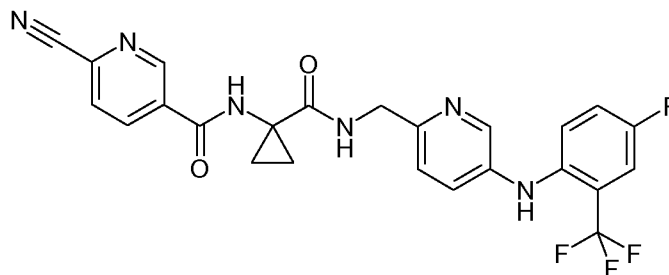
15

Hergestellt aus Intermediat C2 und 1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-carbonsäure nach AAV1

$C_{25}H_{20}F_4N_6O_2$ (512.47)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 513$

Beispiel 256: 6-Cyano-N-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nicotinamid

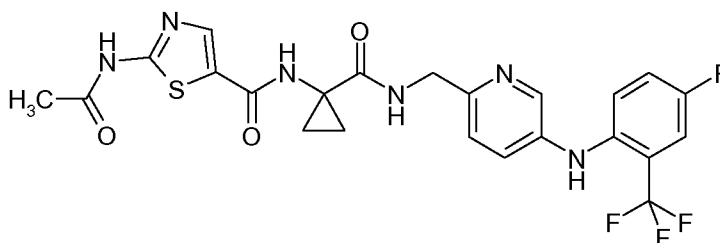


Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Cyano-nicotinsäure nach AAV1

5 $C_{24}H_{18}F_4N_6O_2$ (498.44)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 499$

Beispiel 257: 2-Acetylamino-thiazol-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



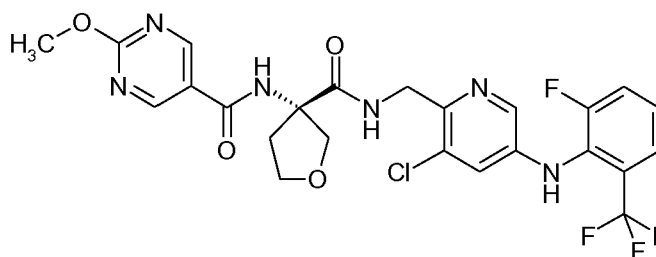
10

Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Acetylamino-thiazol-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3S$ (536.51)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 537$

15 **Beispiel 258:** (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{[3-chlor-5-(2-fluor-6-trifluor-methyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

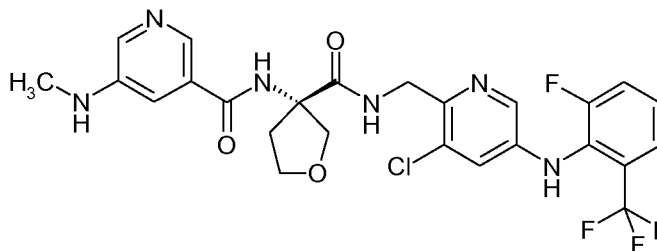


Hergestellt aus Intermediat C3 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

20 $C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$ (568.91)

R_t = 3.99 Minuten (Methode 3)

Beispiel 259: (S)-N-(3-[[3-Chlor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-5-methylamino-nicotinamid



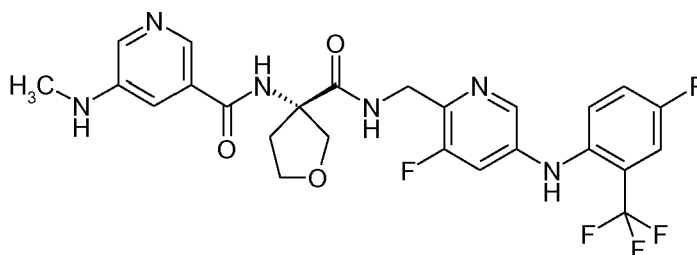
5

Hergestellt aus Intermediat C3 und 5-Methylamino-nicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$ (566.94)

R_t = 3.59 Minuten (Methode 3)

10 **Beispiel 260:** (S)-N-(3-[[3-Fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-5-methylamino-nicotinamid

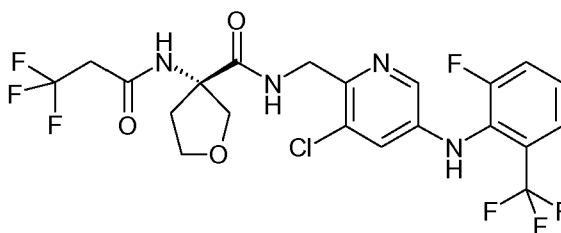


Hergestellt aus Intermediat C6 und 5-Methylamino-nicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{23}F_5N_6O_3$ (550.49)

15 R_t = 3.81 Minuten (Methode 3)

Beispiel 261: (S)-3-(3,3,3-Trifluor-propionylamino)-tetrahydrofuran-3-carbonsäure-[3-chlor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

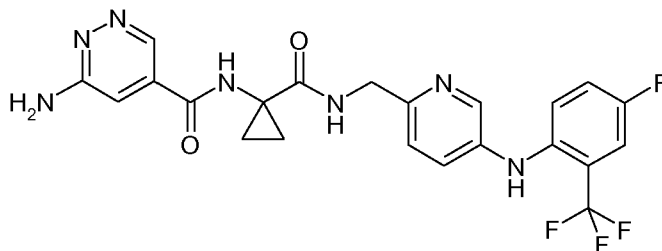


20 Hergestellt aus Intermediat C5 und 3,3,3-Trifluorpropionsäure nach AAV1

$C_{21}H_{18}ClF_7N_4O_3$ (542.84)

$R_t = 4.11$ Minuten (Methode 3)

Beispiel 262: 6-Amino-pyridazin-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



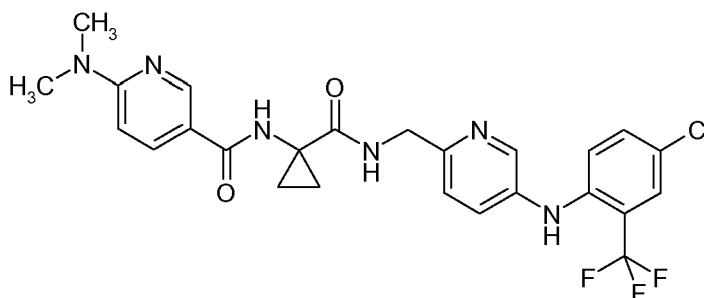
5

Hergestellt aus Intermediat C2 und 6-Amino-pyridazin-4-carbonsäure nach AAV1

$C_{22}H_{19}F_4N_7O_2$ (489.43)

$R_t = 1.81$ Minuten (Methode 6)

10 **Beispiel 263:** N-(1-[[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-dimethylamino-nicotinamid

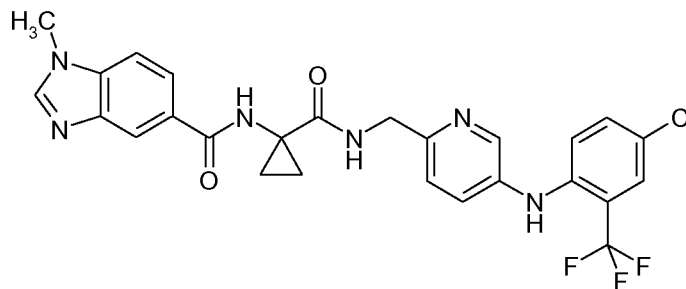


Hergestellt aus Intermediat C1 und 6-Dimethylamino-nicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_2$ (532.95)

15 $R_t = 1.90$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 264: 1-Methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

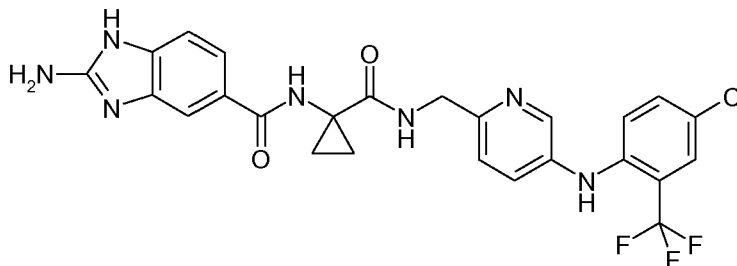


Hergestellt aus Intermediat C1 und 1-Methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{26}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (542.95)

$R_t = 1.72$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 265: 2-Amino-1H-benzimidazol-5-carbonsäure-(1-{{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

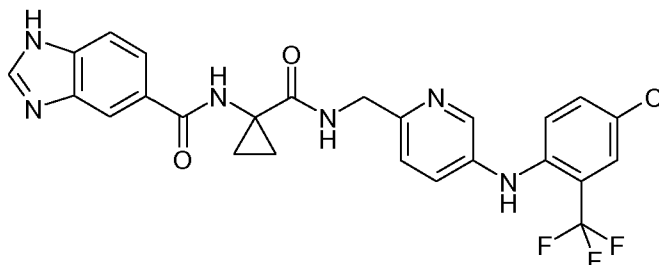


Hergestellt aus Intermediat C1 und 2-Amino-1H-benzimidazol-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{25}H_{21}ClF_3N_7O_2$ (543.93)

- 10 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 544$

Beispiel 266: 1H-Benzimidazol-5-carbonsäure-(1-{{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

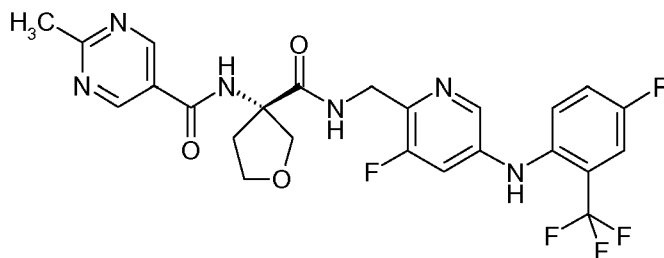


- 15 Hergestellt aus Intermediat C1 und 1H-Benzimidazol-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{25}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (528.92)

$R_t = 1.79$ Minuten (Methode 2)

- 20 Beispiel 267: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{{[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



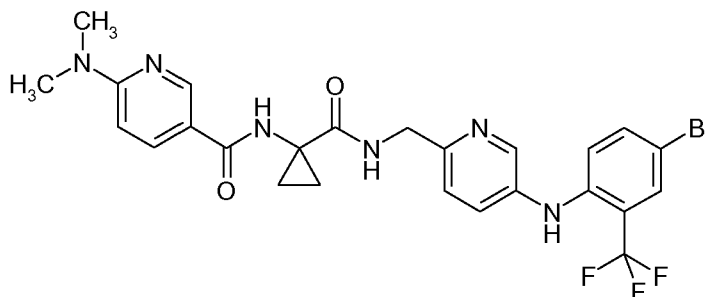
Hergestellt aus Intermediat C6 und (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$ (536.46)

$R_t = 3.91$ Minuten (Methode 3)

5

Beispiel 268: N-(1-([5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-6-dimethylamino-nicotinamid

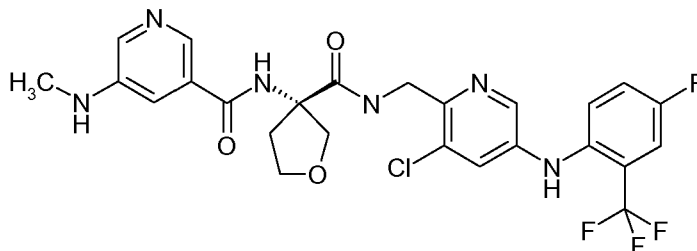


Hergestellt aus Intermediat C4 und 6-Dimethylamino-nicotinsäure nach AAV1

10 $C_{25}H_{24}BrF_3N_6O_2$ (577.40)

$R_t = 2.09$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 269: (S)-N-(3-([3-Chlor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-5-methylamino-nicotinamid



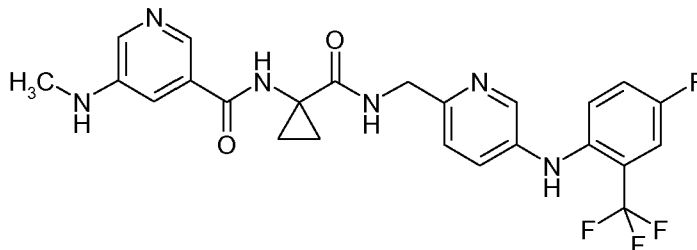
15

Hergestellt aus Intermediat C3 und 5-Methylaminonicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$ (566.94)

$R_t = 3.66$ Minuten (Methode 3)

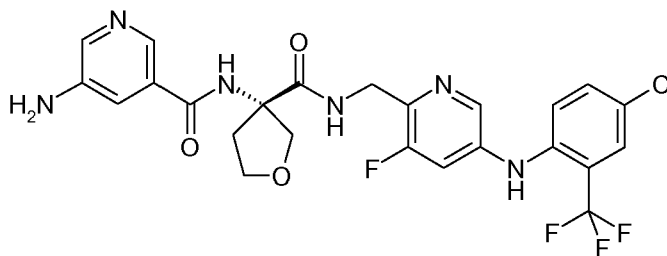
Beispiel 270: N-(1-[[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-5-methylamino-nicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C2 und 5-Methylaminonicotinsäure nach AAV1

5 $C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)
 $R_t = 1.97$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 271: (S)-5-Amino-N-(3-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

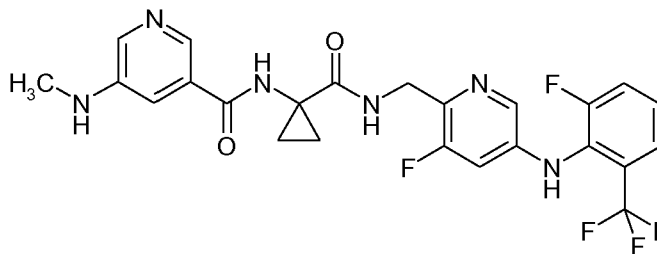


10

Hergestellt aus den Intermediaten A15 und B2 nach AAV1

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)
 $R_t = 2.48$ Minuten (Methode 2)

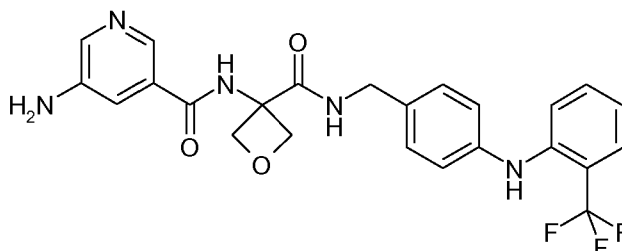
15 **Beispiel 272:** N-(1-[[3-Fluor-5-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-5-methylamino-nicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C7 und 5-Methylaminonicotinsäure nach AAV1

20 $C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$ (520.46)
 $R_t = 1.87$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 273: 5-Amino-N-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-oxetan-3-yl}-nicotinamid



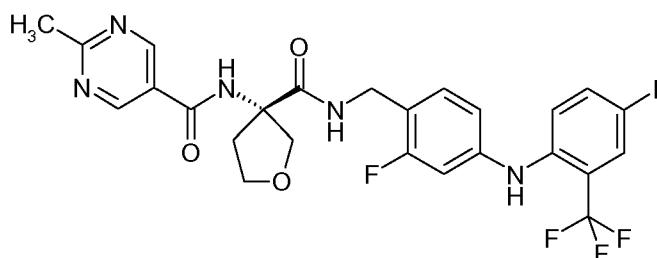
5 Hergestellt aus Intermediat C8 und 5-Aminonicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.46)

$R_t = 2.17$ Minuten (Methode 6)

Beispiel 274: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[2-fluor-4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

10



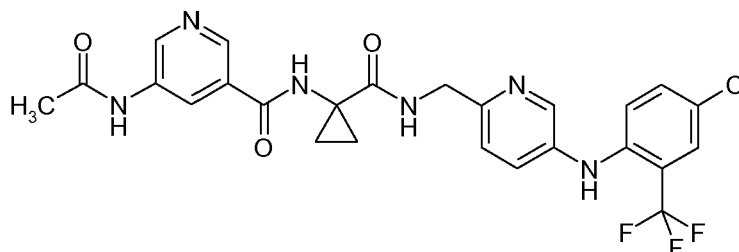
Hergestellt aus Intermediat C9 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$ (535.47)

$R_t = 3.61$ Minuten (Methode 3)

15

Beispiel 275: 5-Acetylamino-N-(1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-nicotinamid



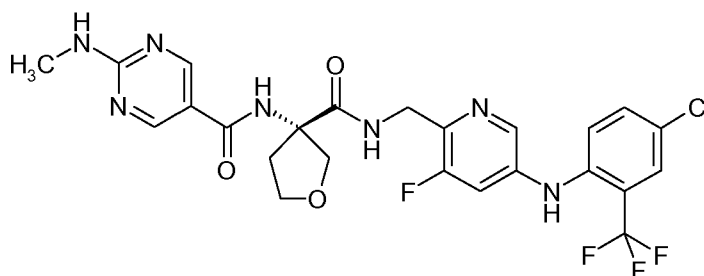
Hergestellt aus Intermediat C1 und 5-Acetylamino-nicotinsäure nach AAV1

20 $C_{25}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (546.93)

$R_t = 1.78$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 276: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{{[5-(4-chlor-2-trifluormethylphenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

5



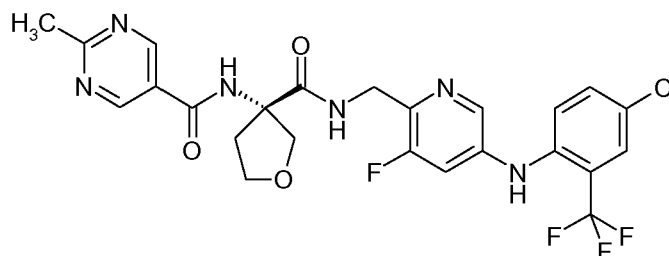
Hergestellt aus den Intermediaten A15 und B6 nach AAV1

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$ (567.93)

$R_t = 2.16$ Minuten (Methode 2)

10

Beispiel 277: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{{[5-(4-chlor-2-trifluormethylphenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

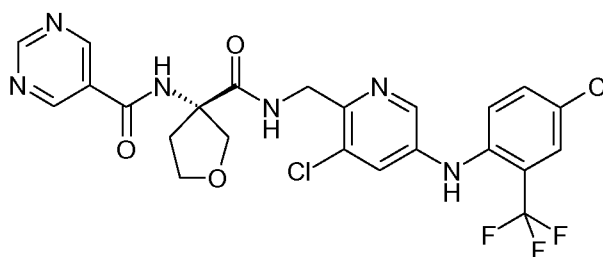


Hergestellt aus den Intermediaten A15 und B7 nach AAV1

15 $C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

$R_t = 2.50$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 278: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{{[3-chlor-5-(4-chlor-2-trifluormethylphenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



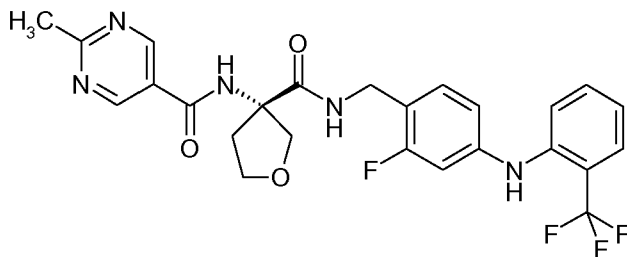
20

Hergestellt aus den Intermediaten A18 und B3 nach AAV1

$C_{23}H_{19}Cl_2F_3N_6O_3$ (555.34)

$R_t = 2.56$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 279: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[2-fluor-4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

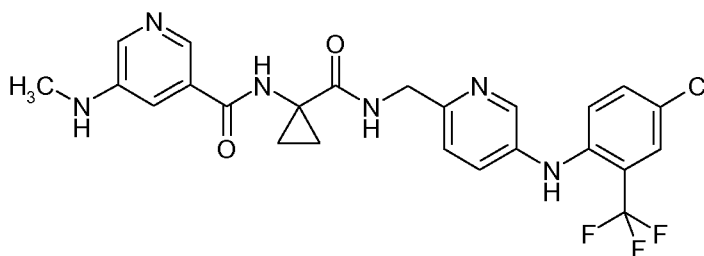


Hergestellt aus Intermediat C22 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

- 10 $R_t = 1.97$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 280: N-(1-{[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-5-methylamino-nicotinamid

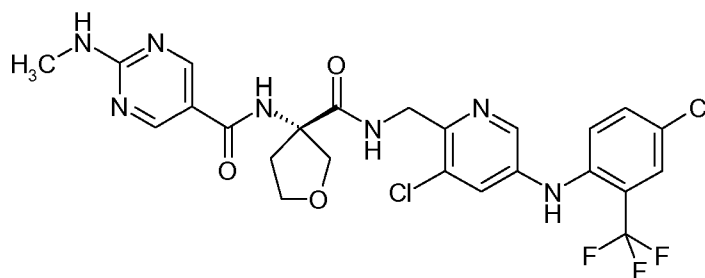


- 15 Hergestellt aus Intermediat C1 und 5-Methylaminonicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

$R_t = 1.96$ Minuten (Methode 2)

- 20 Beispiel 281: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{[3-chlor-5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



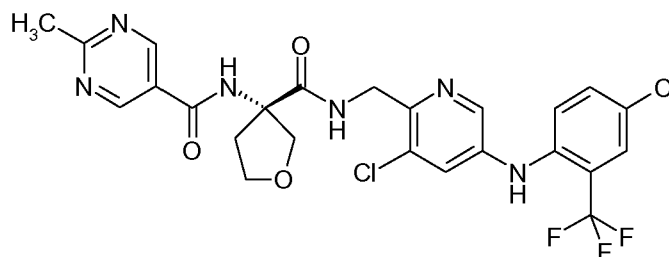
Hergestellt aus den Intermediaten A18 und B6 nach AAV1

$C_{24}H_{22}Cl_2F_3N_7O_3$ (584.38)

$R_t = 2.56$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 282: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{{[3-chlor-5-(4-chlor-2-trifluoromethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



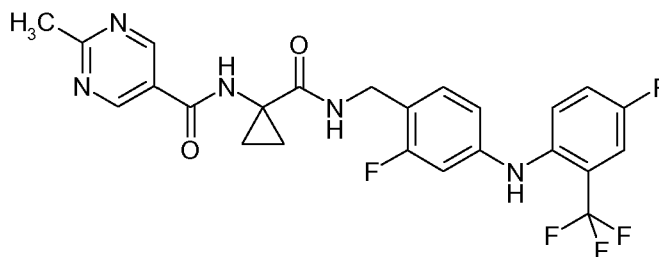
10 Hergestellt aus den Intermediaten A18 und B7 nach AAV1

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$ (569.37)

$R_t = 2.59$ Minuten (Methode 2)

15

Beispiel 283: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[2-fluor-4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



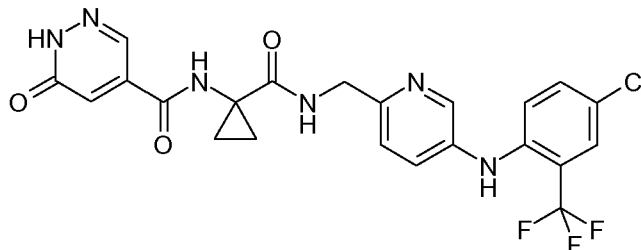
Hergestellt aus Intermediat C10 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{20}F_5N_5O_2$ (505.44)

$R_t = 1.33$ Minuten (Methode 7)

20

Beispiel 284: 6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



Hergestellt aus Intermediat C1 und 6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure nach

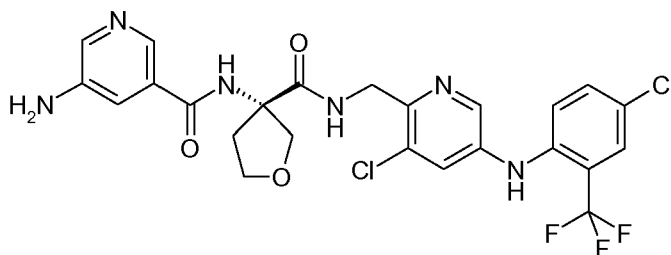
5 AAV1

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3$ (506.87)

$R_t = 2.13$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 285: (S)-5-Amino-N-(3-[[3-chlor-5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

10



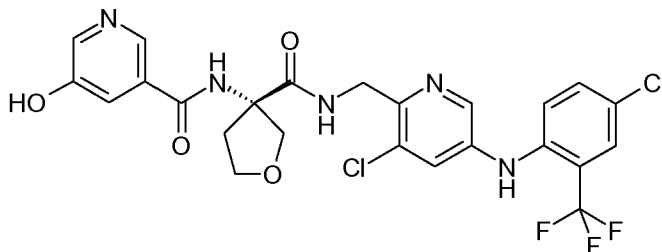
Hergestellt aus den Intermediaten A18 und B2 nach AAV1

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$ (569.37)

$R_t = 2.34$ Minuten (Methode 2)

15

Beispiel 286: (S)-N-(3-[[3-Chlor-5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-5-hydroxy-nicotinamid



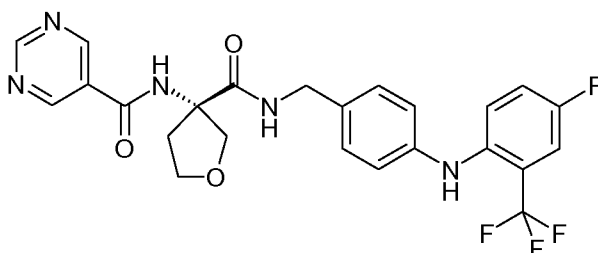
Hergestellt aus den Intermediaten A18 und B8 nach AAV 1

20 $C_{24}H_{20}Cl_2F_3N_5O_4$ (570.35)

R_t = 2.52 Minuten (Methode 2)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 570$; $[M-H]^- = 568$

5 Beispiel 287: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



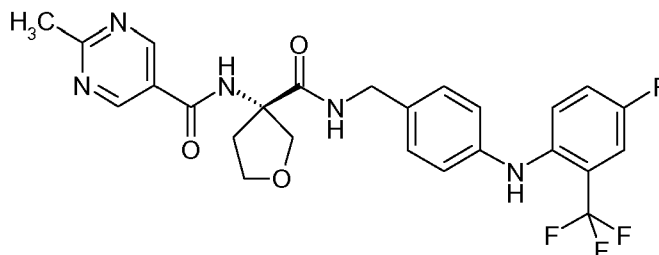
Hergestellt aus den Intermediaten A6 und B3 nach AAV1

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_3$ (503.45)

R_t = 2.43 Minuten (Methode 2)

10

Beispiel 288: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

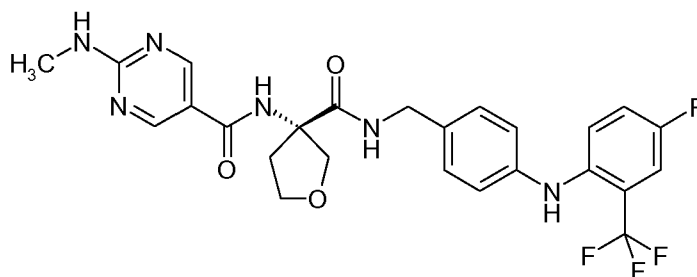


Hergestellt aus den Intermediaten A6 und B7 nach AAV1

15 $C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

R_t = 2.64 Minuten (Methode 2)

Beispiel 289: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



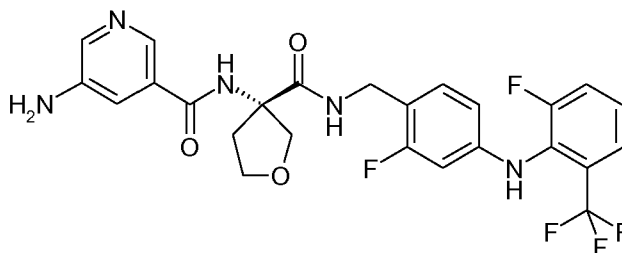
20

Hergestellt aus den Intermediaten A6 und B6 nach AAV1

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$ (532.50)

$R_t = 2.44$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 290: (S)-5-Amino-N-{3-[2-fluor-4-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid

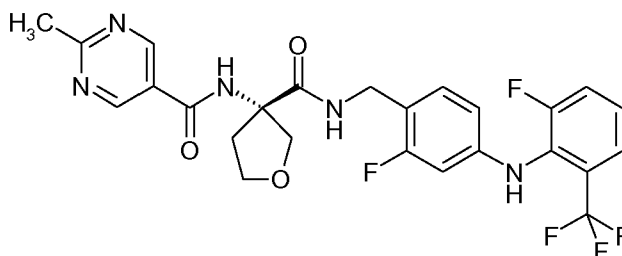


Hergestellt aus Intermediat C11 und 5-Aminonicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$ (535.47)

- 10 $R_t = 1.63$ Minuten (Methode 7)

- Beispiel 291: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[2-fluor-4-(2-fluor-6-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

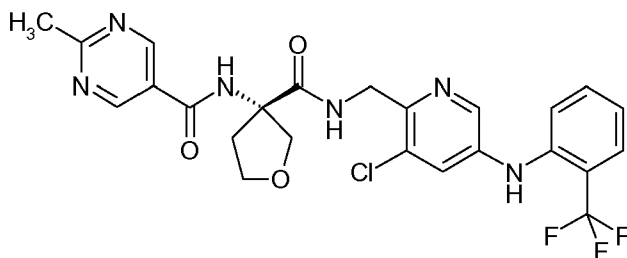


- 15 Hergestellt aus Intermediat C11 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$ (535.47)

$R_t = 1.83$ Minuten (Methode 7)

- 20 Beispiel 292: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{[3-chlor-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



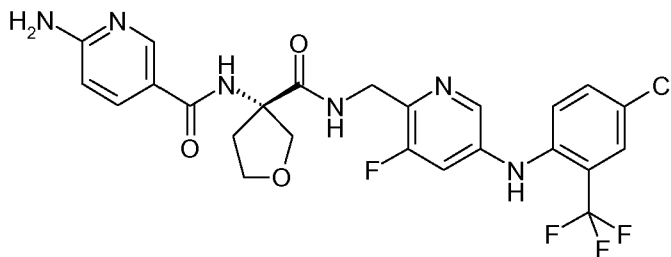
Hergestellt aus den Intermediaten A10 und B7 nach AAV1

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.92)

$R_t = 1.78$ Minuten (Methode 7)

5

Beispiel 293: (S)-6-Amino-N-(3-([5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

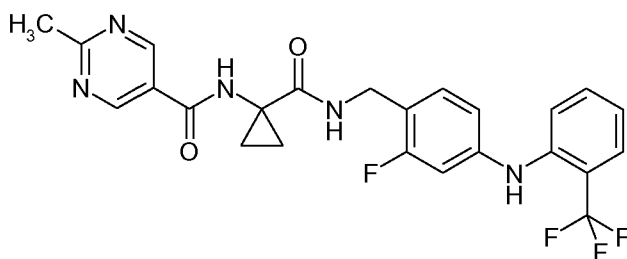


Hergestellt aus den Intermediaten A15 und B9 nach AAV1

10 $C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

$R_t = 2.14$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 294: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[2-fluor-4-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-cyclopropyl}-amid



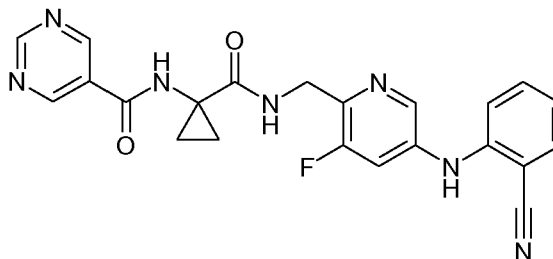
15

Hergestellt aus Intermediat C12 und 2-Methylpyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ (487.45)

$R_t = 1.91$ Minuten (Methode 7)

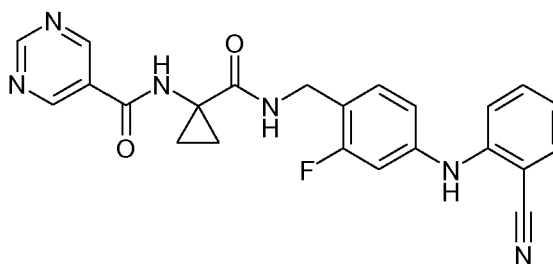
Beispiel 295: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(2-cyano-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



Hergestellt aus den Intermediaten A20 und B1 nach AAV1

5 $C_{22}H_{18}FN_7O_2$ (431.43)
 $R_t = 1.62$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 296: Pyrimidin-5-carbonsäure-{1-[4-(2-cyano-phenylamino)-2-fluor-benzyl-carbamoyl]-cyclopropyl}-amid

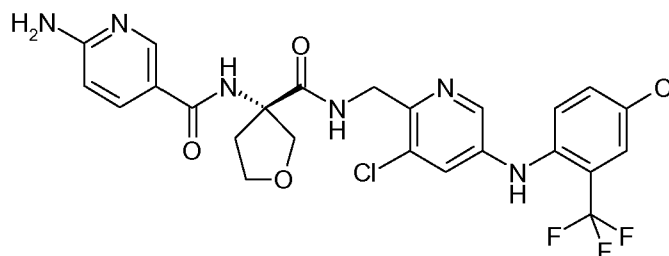


10

Hergestellt aus den Intermediaten A30 und B1 nach AAV1

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.44)
 $R_t = 1.88$ Minuten (Methode 2)

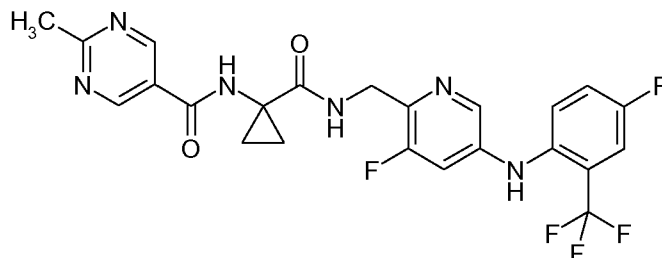
15 **Beispiel 297:** (S)-6-Amino-N-(3-[[3-chlor-5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



Hergestellt aus den Intermediaten A18 und B9 nach AAV1

20 $C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$ (569.37)
 $R_t = 2.46$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 298: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



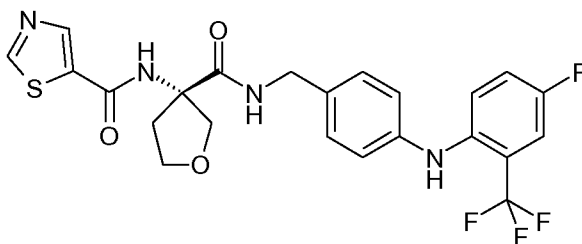
5 Hergestellt aus Intermediat C13 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$ (506.43)

$R_t = 1.74$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 299: (S)-Thiazol-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

10



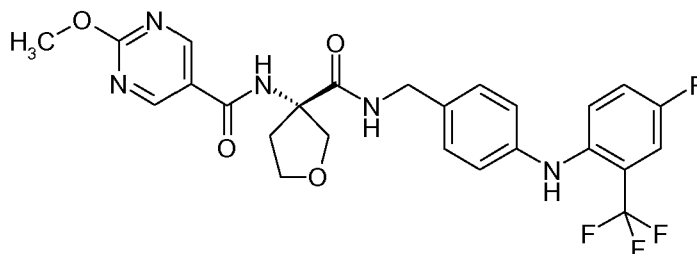
Hergestellt aus Intermediat C14 und Thiazol-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{23}H_{20}F_4N_4O_3S$ (508.49)

$R_t = 2.43$ Minuten (Methode 2)

15

Beispiel 300: (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

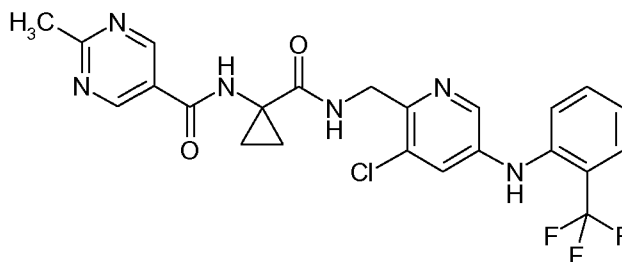


Hergestellt aus Intermediat C14 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

20 $C_{25}H_{23}F_4N_5O_4$ (533.48)

R_t = 2.61 Minuten (Methode 2)

Beispiel 301: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{{3-chlor-5-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



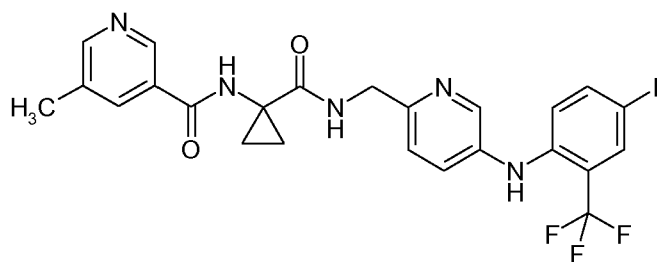
5

Hergestellt aus Intermediat C15 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.90)

R_t = 1.79 Minuten (Methode 7)

10 **Beispiel 302:** N-(1-{{5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-5-methyl-nicotinamid

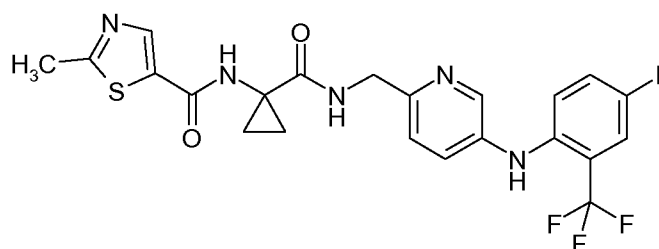


Hergestellt aus Intermediat C2 und 5-Methyl-nicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ (487.45)

15 R_t = 1.96 Minuten (Methode 2)

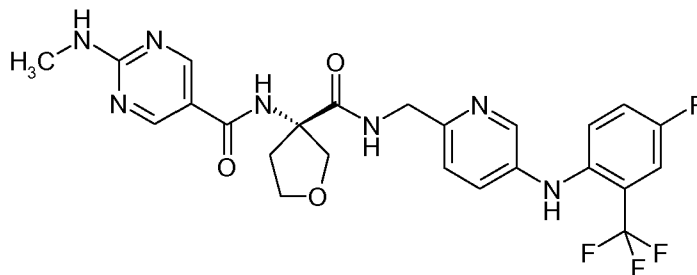
Beispiel 303: 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure-(1-{{5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



20 Hergestellt aus Intermediat C2 und 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{22}H_{19}F_4N_5O_2S$ (493.48)
 $R_t = 2.07$ Minuten (Methode 2)

5 Beispiel 304: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

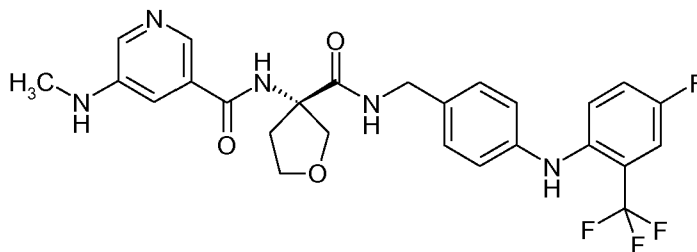


Hergestellt aus den Intermediaten A7 und B6 nach AAV1

$C_{24}H_{23}F_4N_7O_3$ (533.48)
 $R_t = 1.88$ Minuten (Methode 2)

10

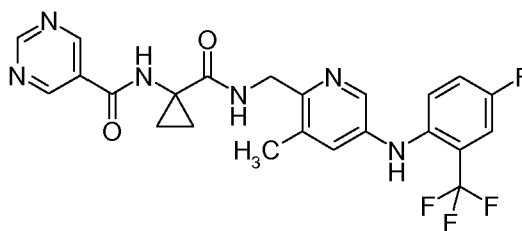
Beispiel 305: (S)-N-{3-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-5-methylamino-nicotinamid



Hergestellt aus Intermediat C14 und 5-Methylaminonicotinsäure nach AAV1

15 $C_{26}H_{25}F_4N_5O_3$ (531.51)
 $R_t = 1.83$ Minuten (Methode 7)

Beispiel 306: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



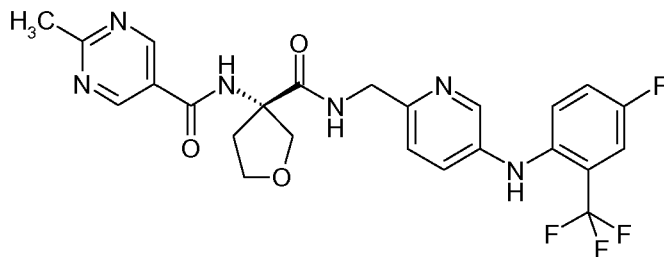
20

Hergestellt aus den Intermediaten A21 und B1 nach AAV1

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

$R_t = 1.81$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 307: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

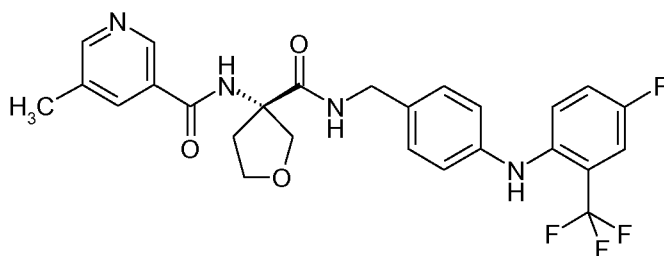


Hergestellt aus den Intermediaten A7 und B7 nach AAV1

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.47)

- 10 $R_t = 2.32$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 308: (S)-N-{3-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-5-methyl-nicotinamid

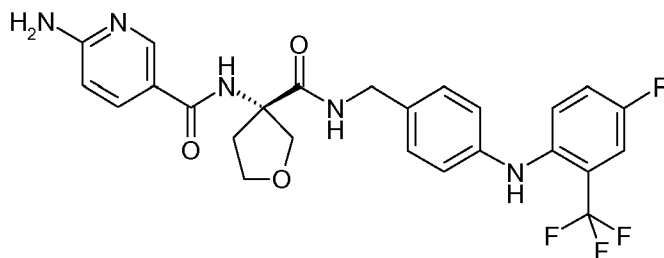


- 15 Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 5-Methylnicotinsäure nach AAV1

$C_{26}H_{24}F_4N_4O_3$ (516.49)

$R_t = 2.45$ Minuten (Methode 2)

- 20 Beispiel 309: (S)-6-Amino-N-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid



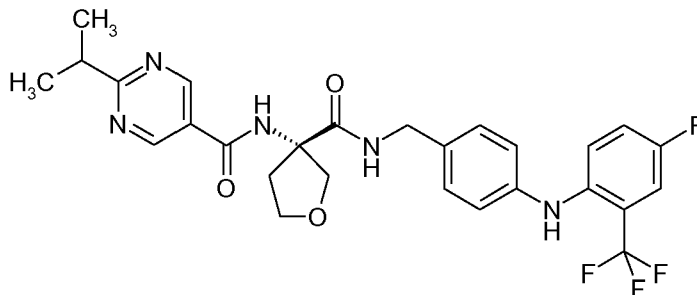
Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 6-Aminonicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

$R_t = 2.09$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 310: (S)-2-Isopropyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 2-Isopropyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

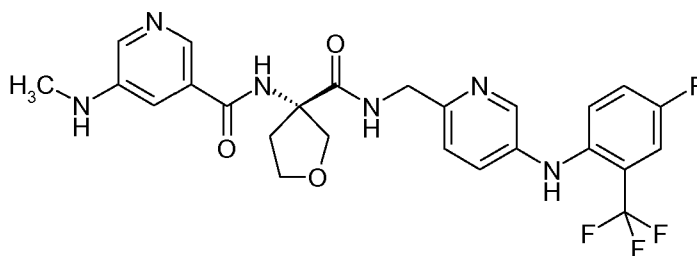
10

$C_{27}H_{27}F_4N_5O_3$ (545.53)

$R_t = 2.60$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 311: (S)-N-(3-{[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-5-methylamino-nicotinamid

15

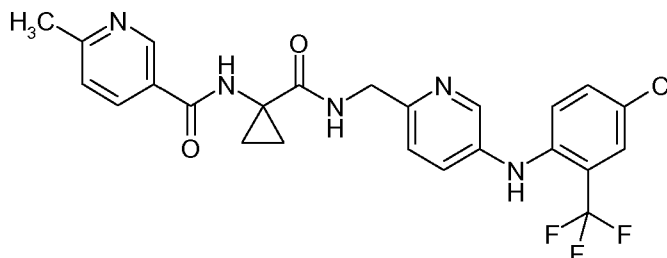


Hergestellt aus den Intermediaten C16 und 5-Methylamino-nicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$ (532.50)

$R_t = 2.22$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 312: N-(1-{[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-6-methyl-nicotinamid



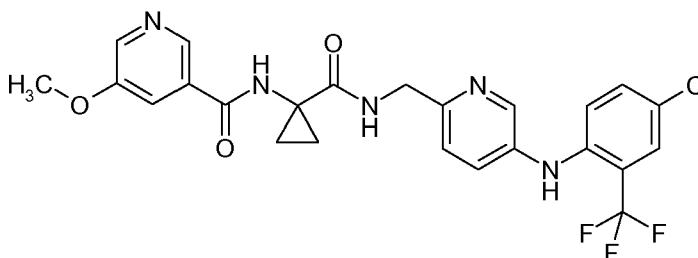
5 Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 6-Methyl-nicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_2$ (503.91)

$R_t = 2.17$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 313: N-(1-{[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-5-methoxy-nicotinamid

10



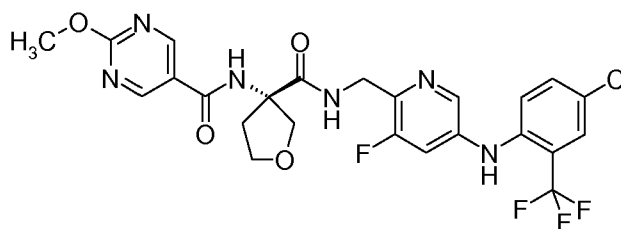
Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 5-Methoxy-nicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.91)

$R_t = 2.29$ Minuten (Methode 2)

15

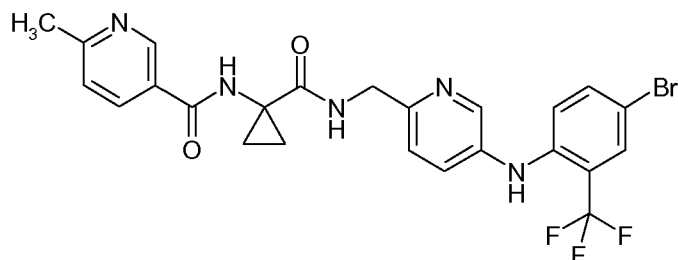
Beispiel 314: (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid



20 Hergestellt aus den Intermediaten C17 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$ (568.91)
 $R_t = 2.53$ Minuten (Methode 2)

5 Beispiel 315: N-(1-{[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-6-methyl-nicotinamid

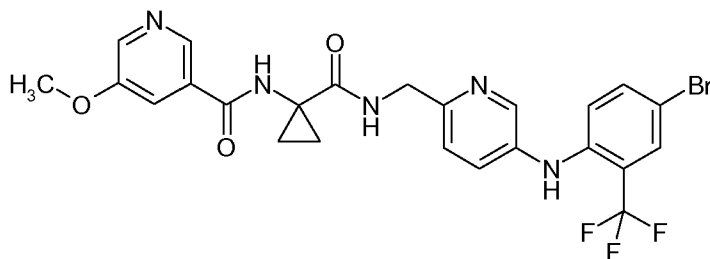


Hergestellt aus den Intermediaten C4 und 6-Methyl-nicotinsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_2$ (548.36)
 $R_t = 2.24$ Minuten (Methode 2)

10

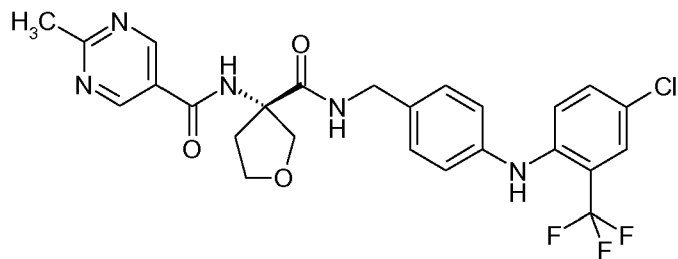
Beispiel 316: N-(1-{[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-5-methoxy-nicotinamid



Hergestellt aus den Intermediaten C4 und 5-Methoxy-nicotinsäure nach AAV1

15 $C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$ (564.36)
 $R_t = 2.34$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 317: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



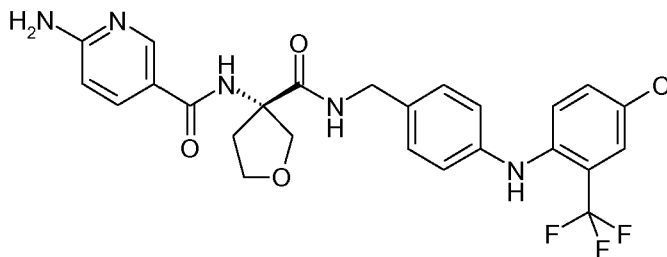
20

Hergestellt aus den Intermediaten A22 und B7 nach AAV1

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (533.94)

$R_t = 2.60$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 318: (S)-6-Amino-N-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid

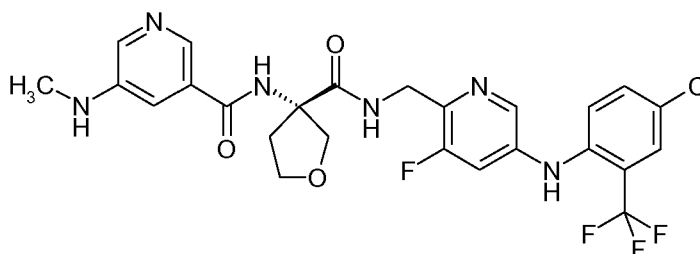


Hergestellt aus den Intermediaten A22 und B9 nach AAV1

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (533.94)

- 10 $R_t = 2.25$ Minuten (Methode 2)

- Beispiel 319: (S)-N-(3-{[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-5-methylamino-nicotinamid

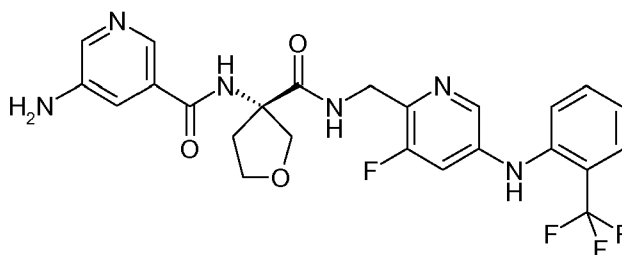


- 15 Hergestellt aus den Intermediaten C17 und 5-Methylamino-nicotinsäure nach AAV1

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$ (566.94)

$R_t = 2.21$ Minuten (Methode 2)

- 20 Beispiel 320: (S)-5-Amino-N-(3-{[3-fluor-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



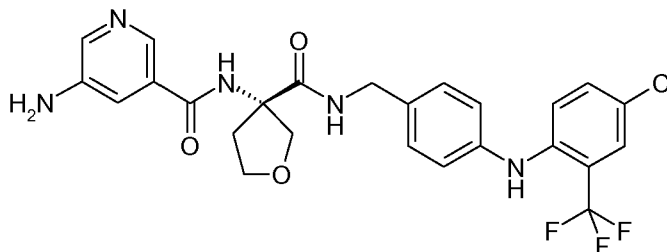
Hergestellt aus den Intermediaten A23 und B2 nach AAV1

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.47)

$R_t = 1.52$ Minuten (Methode 7)

5

Beispiel 321: (S)-5-Amino-N-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-nicotinamid

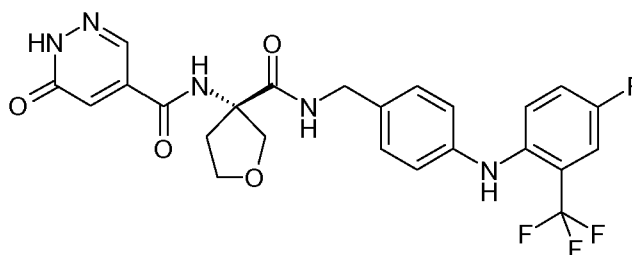


Hergestellt aus den Intermediaten A22 und B2 nach AAV1

10 $C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (533.94)

$R_t = 2.36$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 322: (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluor-methyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



15

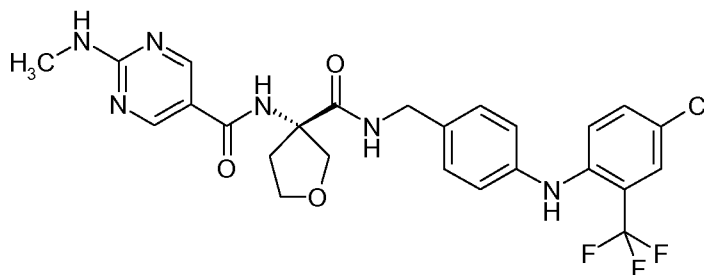
Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure nach AAV1

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_4$ (519.45)

$R_t = 2.39$ Minuten (Methode 2)

20

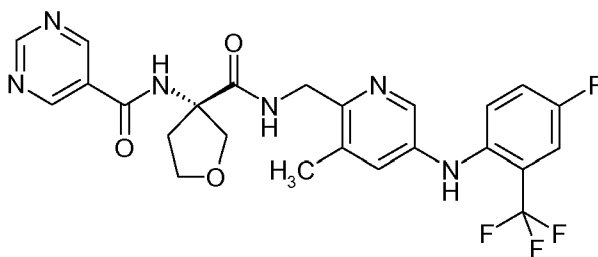
Beispiel 323: (S)-2-Methylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



Hergestellt aus den Intermediaten A22 und B6 nach AAV1

5 $C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$ (548.95)
 $R_t = 2.57$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 324: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-(3-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

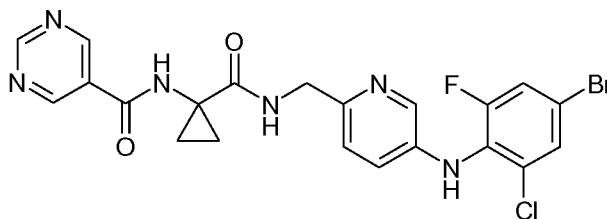


10

Hergestellt aus den Intermediaten A21 und B3 nach AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.47)
 $R_t = 1.80$ Minuten (Methode 2)
 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 519$
 15 $[M-H]^- = 517$

Beispiel 325: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-brom-2-chlor-6-fluor-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



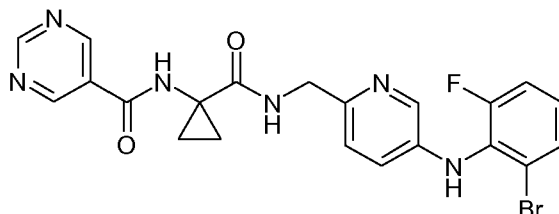
20

Hergestellt aus den Intermediaten A24 und B1 nach AAV1.

$C_{21}H_{17}BrClFN_6O_2$ (519.76)

$R_t = 2.01$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 326: Pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(2-brom-6-fluor-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



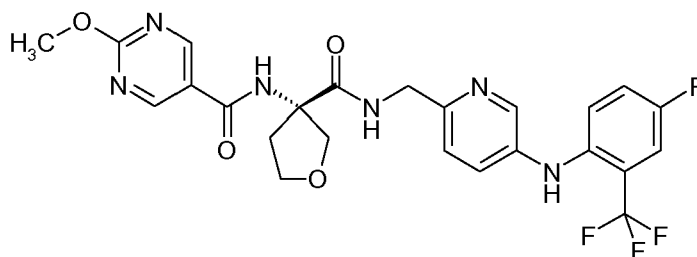
5

Hergestellt aus den Intermediaten A25 und B1 nach AAV1.

$C_{21}H_{18}BrFN_6O_2$ (485.32)

$R_t = 1.64$ Minuten (Methode 2)

10 **Beispiel 327:** (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

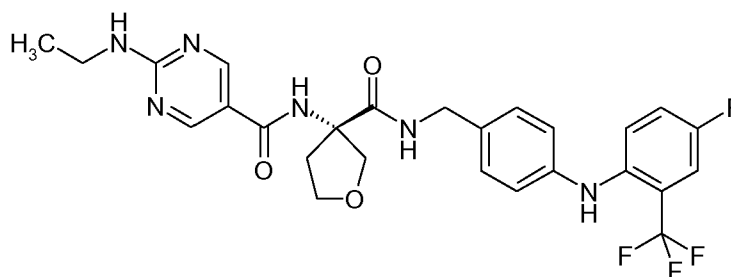


Hergestellt aus den Intermediaten C16 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

15 $C_{24}H_{22}F_4N_6O_4$ (534.47)

$R_t = 1.98$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 328: (S)-2-Ethylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



20

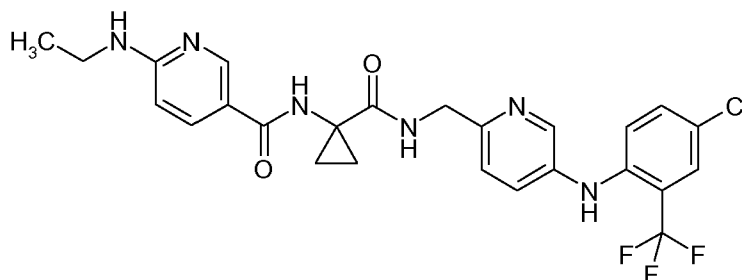
Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 2-Ethylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{26}H_{26}F_4N_6O_3$ (546.52)

$R_t = 2.62$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 329: N-(1-[[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-ethylamino-nicotinamid

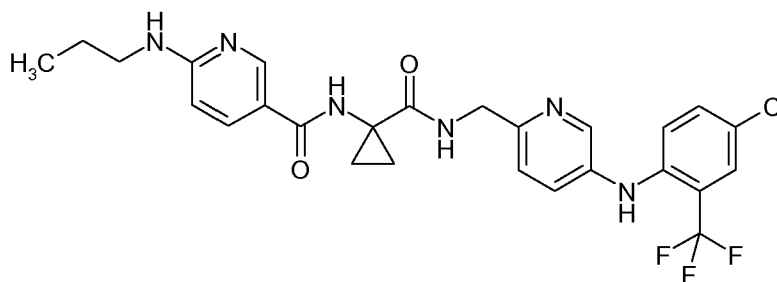


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 6-Ethylamino-nicotinsäure nach AAV1.

10 $C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_2$ (532.95)

$R_t = 2.32$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 330: N-(1-[[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-propylamino-nicotinamid



15

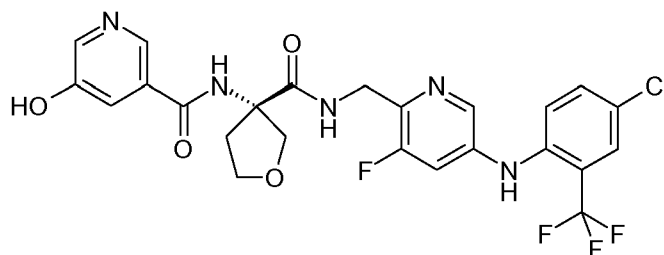
Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 6-Propylamino-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{26}H_{26}ClF_3N_6O_2$ (546.98)

$R_t = 2.04$ Minuten (Methode 2)

20 Beispiel 331: (S)-N-(3-[[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-fluor-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-5-hydroxy-nicotinamid

- 370 -



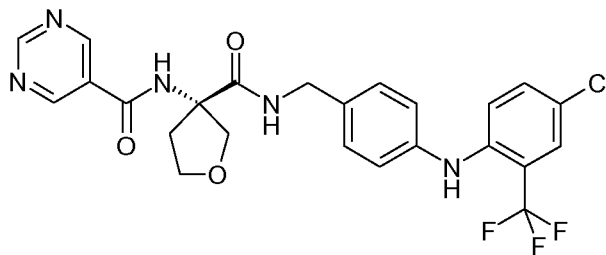
Hergestellt aus den Intermediaten A15 und B8 nach AAV1.

$C_{24}H_{20}ClF_4N_5O_4$ (553.90)

$R_t = 2.48$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 332: (S)-Pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

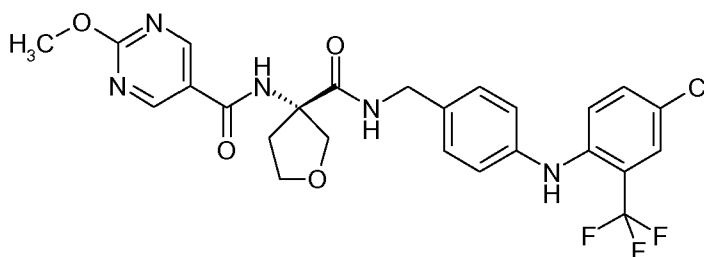


Hergestellt aus den Intermediaten C18 und Pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

10 $C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.91)

$R_t = 2.57$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 333: (S)-2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



15

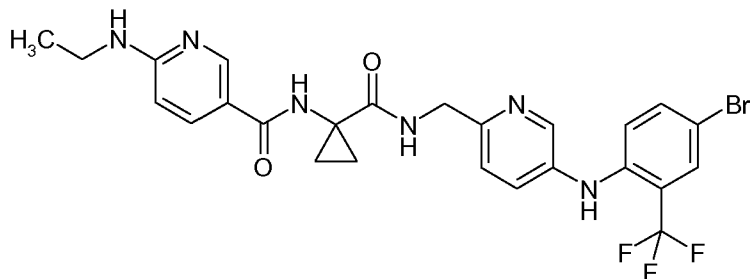
Hergestellt aus den Intermediaten C18 und 2-Methoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_4$ (549.93)

$R_t = 2.72$ Minuten (Methode 2)

20

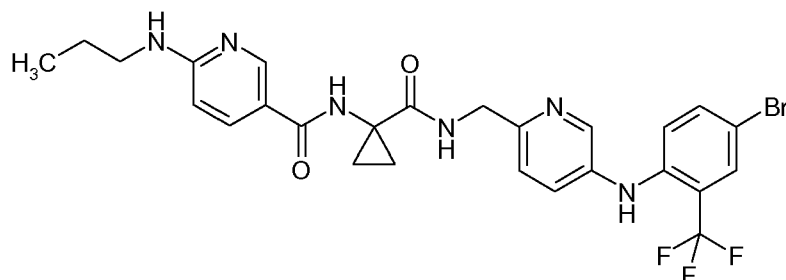
Beispiel 334: N-(1-([5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-6-ethylamino-nicotinamid



Hergestellt aus den Intermediaten C4 und 6-Ethylamino-nicotinsäure nach AAV1.

- 5 $C_{25}H_{24}BrF_3N_6O_2$ (577.40)
 $R_t = 2.01$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 335: N-(1-([5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-6-propylamino-nicotinamid

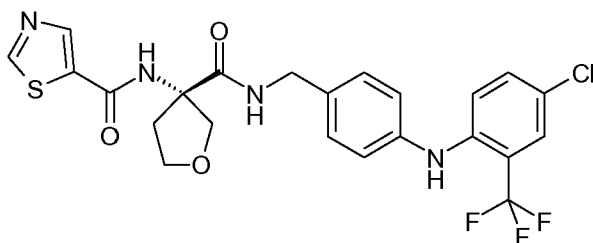


10

Hergestellt aus den Intermediaten C4 und 6-Propylamino-nicotinsäure nach AAV1.

- $C_{26}H_{26}BrF_3N_6O_2$ (591.43)
 $R_t = 2.12$ Minuten (Methode 2)

- 15 **Beispiel 336:** (S)-Thiazol-5-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

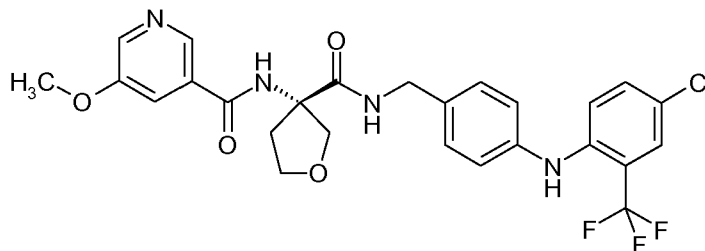


Hergestellt aus den Intermediaten C18 und Thiazol-5-carbonsäure nach AAV1.

- $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O_3S$ (524.95)

R_t = 2.58 Minuten (Methode 2)

Beispiel 337: (S)-N-{3-[4-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-5-methoxy-nicotinamid



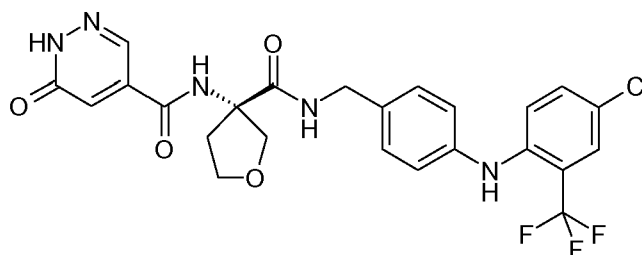
5

Hergestellt aus den Intermediaten C18 und 5-Methoxy-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_4$ (548.95)

R_t = 2.62 Minuten (Methode 2)

10 **Beispiel 338:** (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

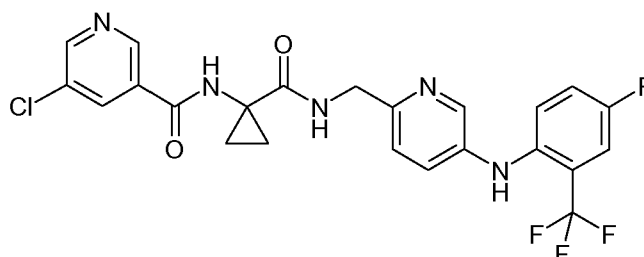


Hergestellt aus den Intermediaten A22 und B10 nach AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_4$ (535.91)

15 R_t = 2.28 Minuten (Methode 2)

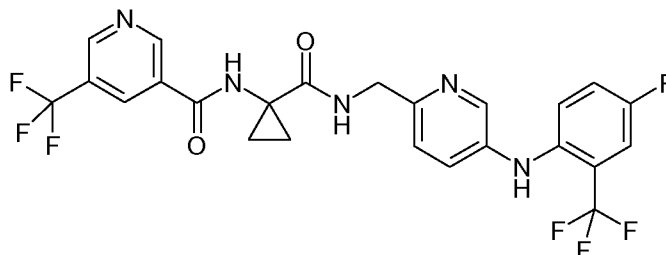
Beispiel 339: 5-Chlor-N-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-nicotinamid



20 Hergestellt aus den Intermediaten C2 und 5-Chlor-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$ (507.87)
 $R_t = 2.18$ Minuten (Methode 2)

5 Beispiel 340: N-(1-{[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-5-trifluormethyl-nicotinamid

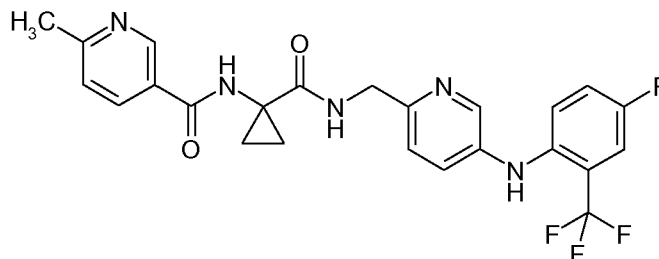


Hergestellt aus den Intermediaten C2 und 5-Trifluormethyl-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{18}F_7N_5O_2$ (541.43)
 $R_t = 2.32$ Minuten (Methode 2)

10

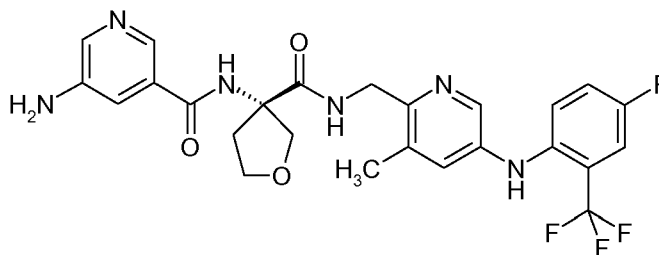
Beispiel 341: N-(1-{[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-6-methyl-nicotinamid



Hergestellt aus den Intermediaten C2 und 6-Methyl-nicotinsäure nach AAV1.

15 $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ (487.45)
 $R_t = 1.85$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 342: (S)-5-Amino-N-(3-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



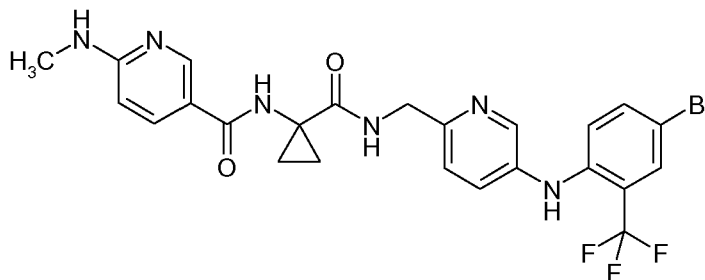
20

Hergestellt aus den Intermediaten A21 und B2 nach AAV1.

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$ (487.45)

$R_t = 1.85$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 343: N-(1-[[5-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-methylamino-nicotinamid

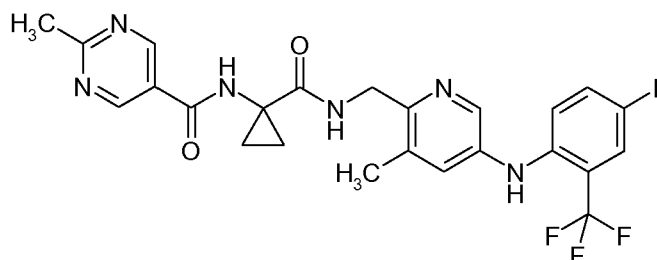


Hergestellt aus den Intermediaten C4 und 6-Methylamino-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_2$ (563.38)

- 10 $R_t = 2.32$ Minuten (Methode 2)

- Beispiel 344: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



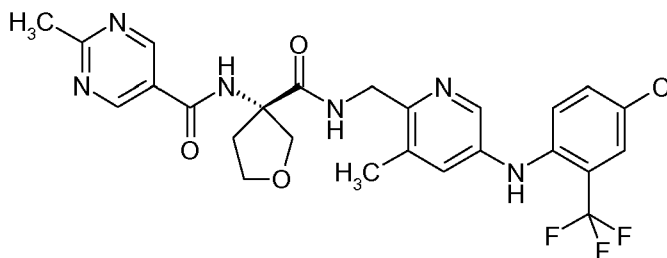
- 15 Hergestellt aus den Intermediaten C19 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)

$R_t = 1.84$ Minuten (Methode 2)

- 20 Beispiel 345: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl amino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

- 375 -



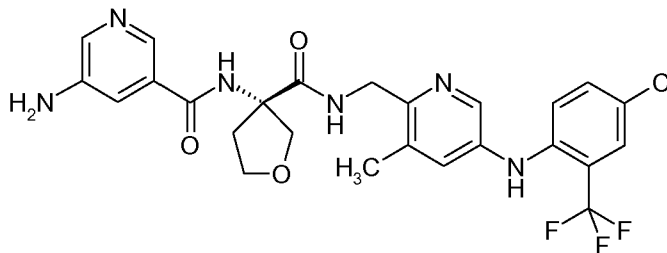
Hergestellt aus den Intermediaten A26 und B7 nach AAV1.

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$ (548.95)

$R_t = 2.16$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 346: (S)-5-Amino-N-(3-([5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-methylpyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid

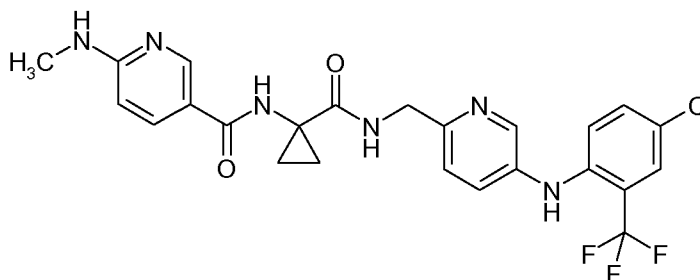


Hergestellt aus den Intermediaten A26 und B2 nach AAV1.

10 $C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$ (548.95)

$R_t = 2.23$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 347: N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-6-methylamino-nicotinamid



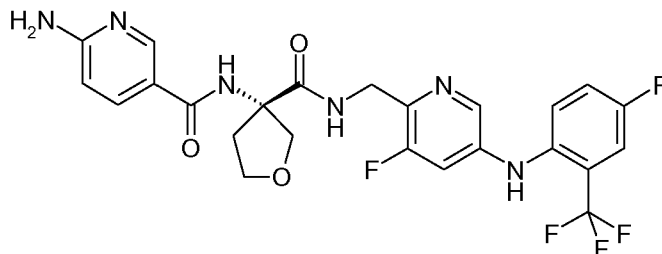
15

Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 6-Methylamino-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

$R_t = 1.85$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 348: (S)-6-Amino-N-(3-([3-fluor-5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



Hergestellt aus den Intermediaten A14 und B9 nach AAV1.

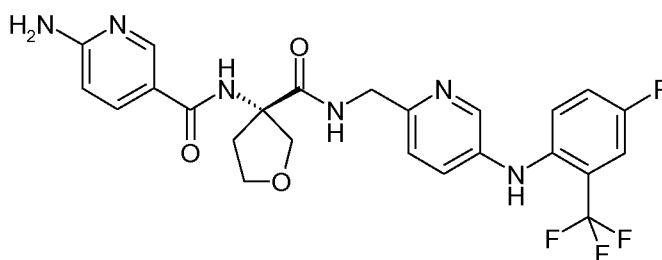
5 $C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$ (536.46)

$R_t = 1.96$ Minuten (Methode 2)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 537$

$[M-H]^- = 535$

10 **Beispiel 349:** (S)-6-Amino-N-(3-([5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



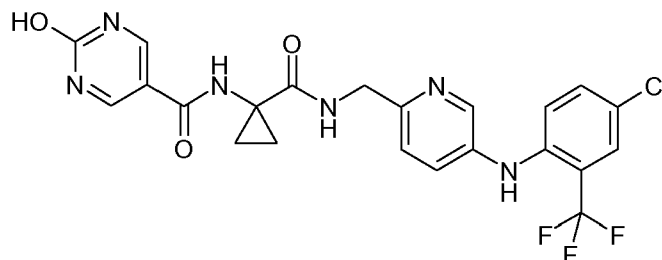
Hergestellt aus den Intermediaten A7 und B9 nach AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.47)

15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 519$

$[M-H]^- = 517$

Beispiel 350: 2-Hydroxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-([5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-amid



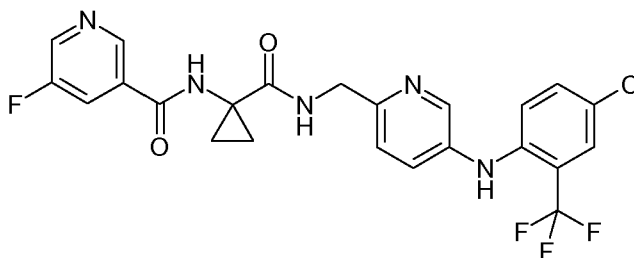
Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Hydroxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3$ (506.87)

$R_t = 2.42$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 351: N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-5-fluor-nicotinamid

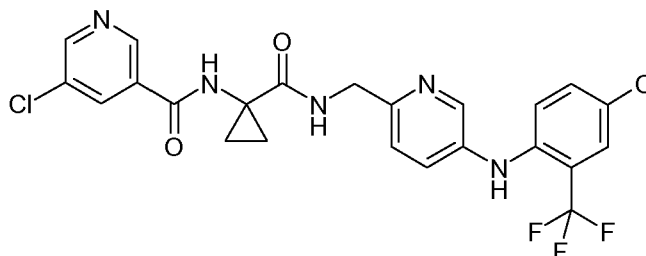


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 5-Fluor-nicotinsäure nach AAV1.

10 $C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$ (507.87)

$R_t = 1.96$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 352: 5-Chlor-N-(1-([5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-nicotinamid



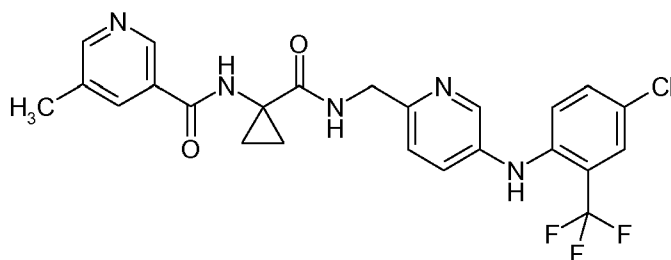
15

Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 5-Chlor-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{23}H_{18}Cl_2F_3N_5O_2$ (524.33)

$R_t = 2.10$ Minuten (Methode 2)

20 Beispiel 353: N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-5-methyl-nicotinamid



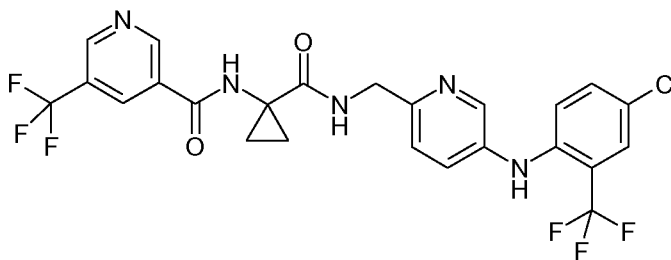
Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 5-Methyl-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_2$ (503.91)

$R_t = 1.86$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 354: N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-5-trifluormethyl-nicotinamid

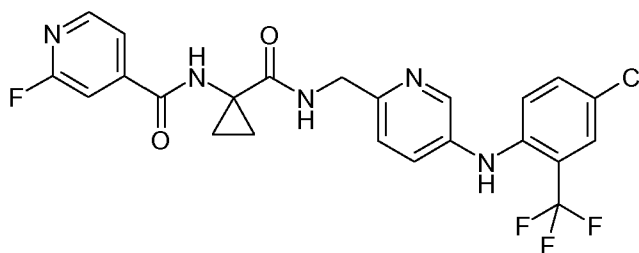


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 5-Trifluormethyl-isonicotinsäure nach AAV1.

10 $C_{24}H_{18}ClF_6N_5O_2$ (557.88)

$R_t = 2.22$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 355: N-(1-([5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl)-cyclopropyl)-2-fluor-isonicotinamid



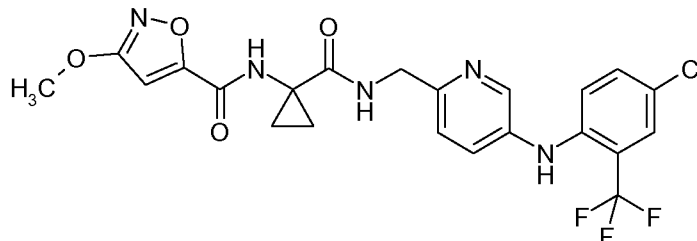
15

Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Fluor-isonicotinsäure nach AAV1.

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$ (507.87)

$R_t = 2.02$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 356: 3-Methoxy-isoxazol-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

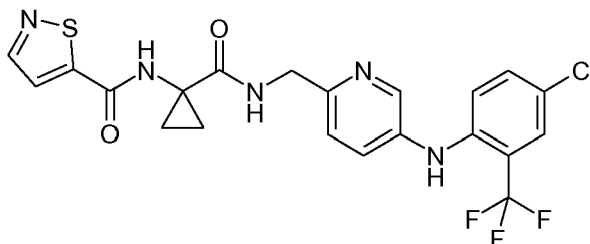


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 3-Methoxy-isoxazol-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{22}H_{19}ClF_3N_5O_4$ (509.87)

$R_t = 1.96$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 357: Isothiazol-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

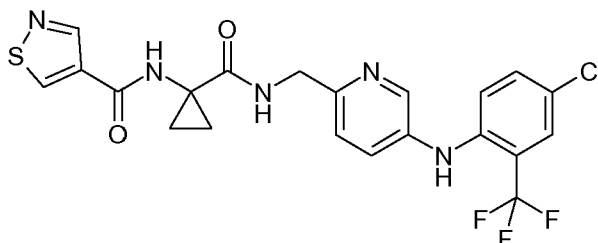


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und Isothiazol-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$ (495.91)

$R_t = 1.88$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 358: Isothiazol-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

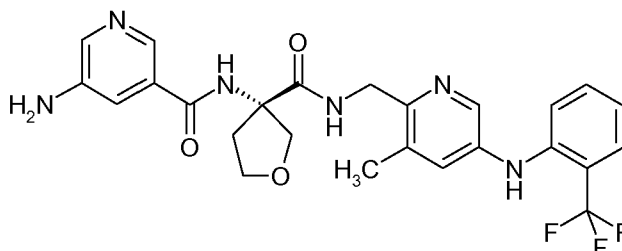


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und Isothiazol-4-carbonsäure nach AAV1.

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$ (495.91)

$R_t = 1.84$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 359: (S)-5-Amino-N-(3-[[3-methyl-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-yl-methyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-nicotinamid



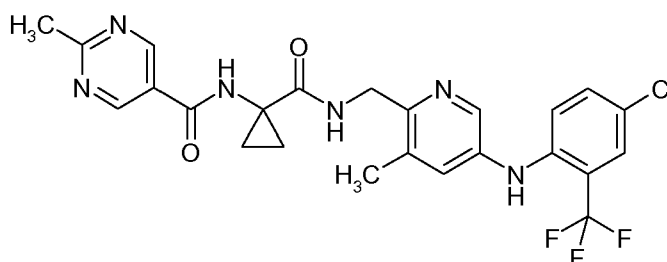
5 Hergestellt aus den Intermediaten A27 und B2 nach AAV1.

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_3$ (514.51)

$R_t = 1.51$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 360: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

10



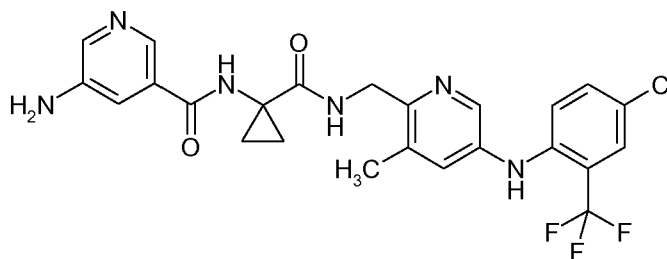
Hergestellt aus den Intermediaten A26 und B11 nach AAV1.

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

$R_t = 2.11$ Minuten (Methode 2)

15

Beispiel 361: 5-Amino-N-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nicotinamid

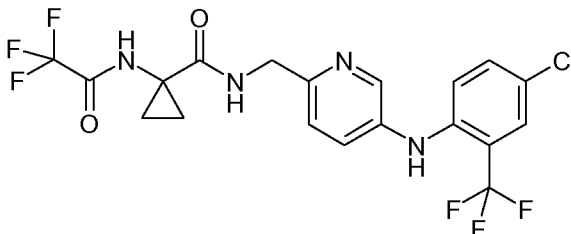


Hergestellt aus den Intermediaten A26 und B4 nach AAV1.

20 $C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

$R_t = 1.83$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 362: 1-(2,2,2-Trifluor-acetyl-amino)-cyclopropanecarbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluor-methyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



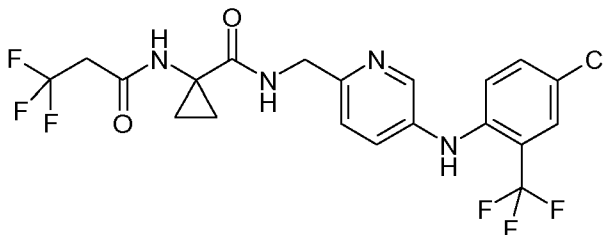
5

Hergestellt aus den Intermediaten C1 und Trifluoressigsäure nach AAV1

$C_{19}H_{15}ClF_6N_4O_2$ (480.79)

$R_t = 2.15$ Minuten (Methode 2)

10 **Beispiel 363:** 1-(3,3,3-Trifluor-propionyl-amino)-cyclopropanecarbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

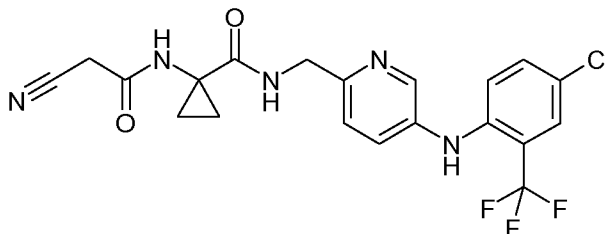


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 3,3,3-Trifluor-propionsäure nach AAV1

$C_{20}H_{17}ClF_6N_4O_2$ (494.82)

15 $R_t = 2.07$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 364: 1-(2-Cyano-acetyl-amino)-cyclopropanecarbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluor-methyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

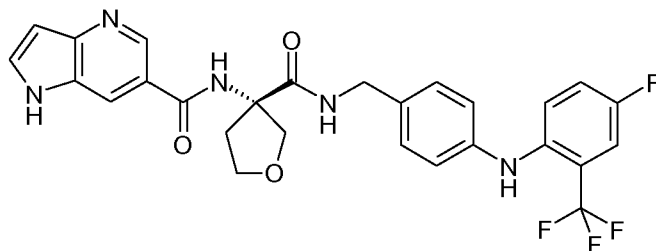


20 Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Cyano-essigsäure nach AAV1.

$C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$ (451.83)

R_t = 1.85 Minuten (Methode 2)

Beispiel 365: (S)-1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



5

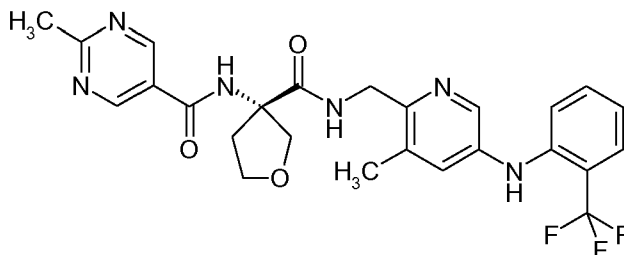
Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 1H-Pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-carbonsäure nach AAV1.

$C_{27}H_{23}F_4N_5O_3$ (541.50)

R_t = 2.14 Minuten (Methode 2)

10

Beispiel 366: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[3-methyl-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

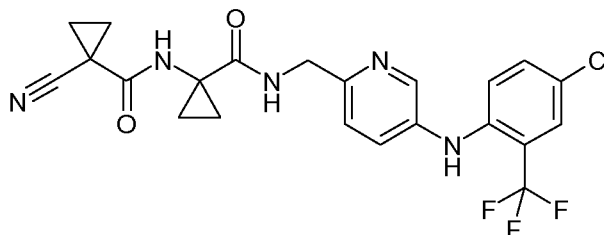


Hergestellt aus den Intermediaten A27 und B7 nach AAV1

15 $C_{25}H_{25}F_3N_6O_3$ (514.51)

R_t = 1.84 Minuten (Methode 2)

Beispiel 367: 1-Cyano-1-(cyclopropancarbonyl-amino)-cyclopropancarbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid



20

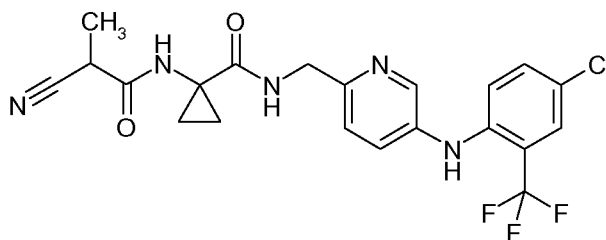
Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 1-Cyano-1-cyclopropan-carbonsäure nach AAV1.

$C_{22}H_{19}ClF_3N_5O_2$ (477.87)

$R_t = 1.96$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 368: 1-(2-Cyano-2-methyl-acetyl-amino)-cyclopropan-carbonsäure-[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-amid

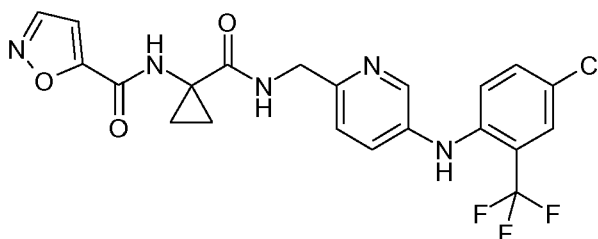


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Cyano-2-methyl-essigsäure nach AAV1.

10 $C_{21}H_{19}ClF_3N_5O_2$ (465.86)

$R_t = 1.92$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 369: Isoxazol-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



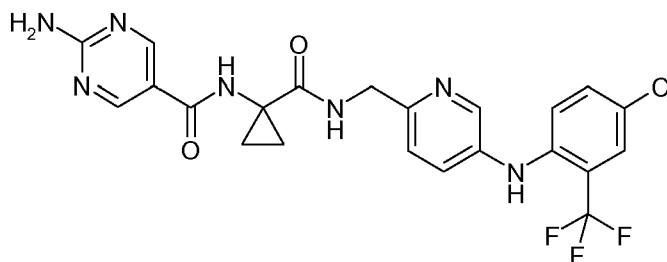
15

Hergestellt aus den Intermediaten C1 und Isoxazol-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_3$ (479.84)

$R_t = 1.89$ Minuten (Methode 2)

20 **Beispiel 370:** 2-Amino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



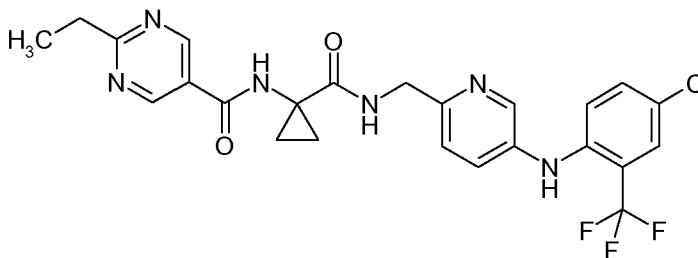
Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Amino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{22}H_{19}ClF_3N_7O_2$ (505.89)

$R_t = 2.11$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 371: 2-Ethyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

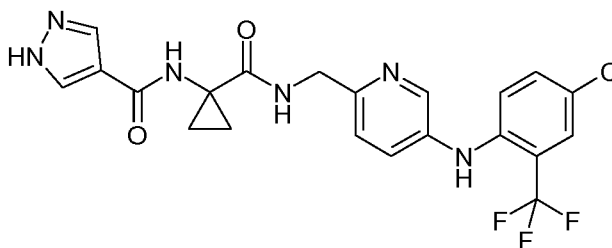


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Ethyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

10 $C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

$R_t = 2.38$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 372: 1H-Pyrazol-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



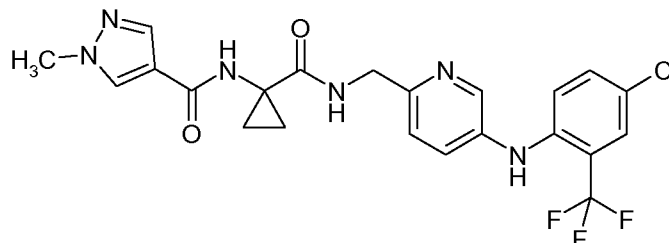
15

Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 1H-Pyrazol-4-carbonsäure nach AAV1.

$C_{21}H_{18}ClF_3N_6O_2$ (478.86)

$R_t = 1.69$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 373: 1-Methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

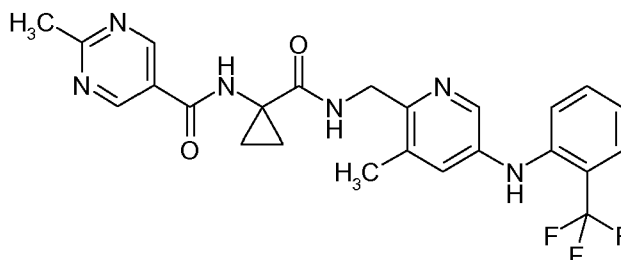


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 1-Methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure nach AAV1.

$C_{22}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (492.89)

$R_t = 1.74$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 374: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[3-methyl-5-(2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

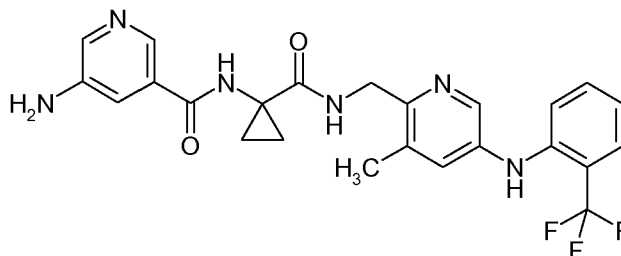


Hergestellt aus den Intermediaten C20 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$ (484.48)

$R_t = 1.81$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 375: 5-Amino-N-(1-[[3-methyl-5-(2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nicotinamid

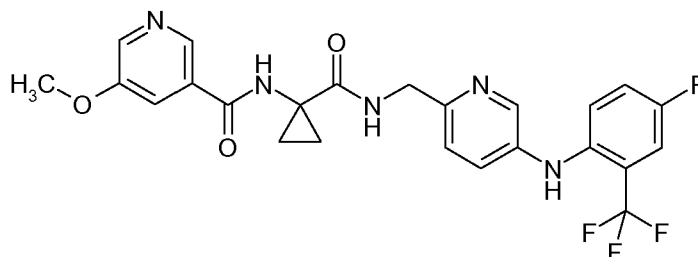


Hergestellt aus den Intermediaten C20 und 5-Amino-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$ (484.48)

R_t = 1.29 Minuten (Methode 2)

Beispiel 376: N-(1-[[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-5-methoxy-nicotinamid



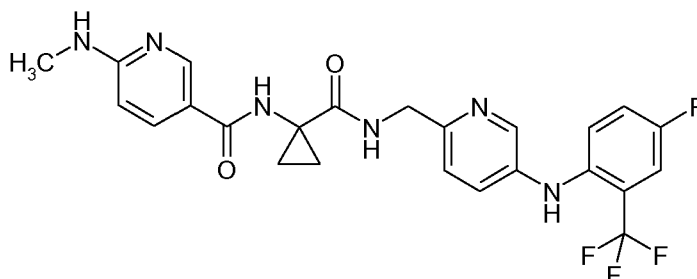
5

Hergestellt aus den Intermediaten C2 und 5-Methoxy-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_3$ (503.45)

R_t = 2.02 Minuten (Methode 2)

10 **Beispiel 377:** N-(1-[[5-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-methylamino-nicotinamid

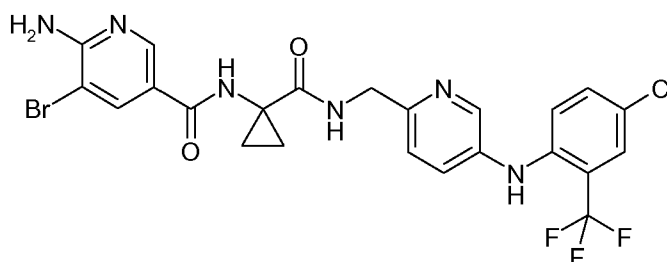


Hergestellt aus den Intermediaten C2 und 6-Methylamino-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)

15 R_t = 2.01 Minuten (Methode 2)

Beispiel 378: 6-Amino-5-brom-N-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-nicotinamid

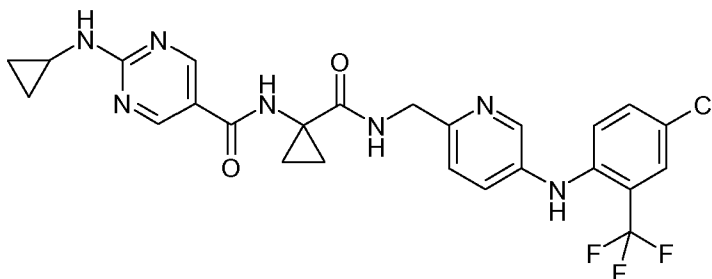


20 Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 6-Amino-5-brom-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{23}H_{19}BrClF_3N_6O_2$ (583.79)

$R_t = 1.91$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 379: 2-Cyclopropylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluor-methyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

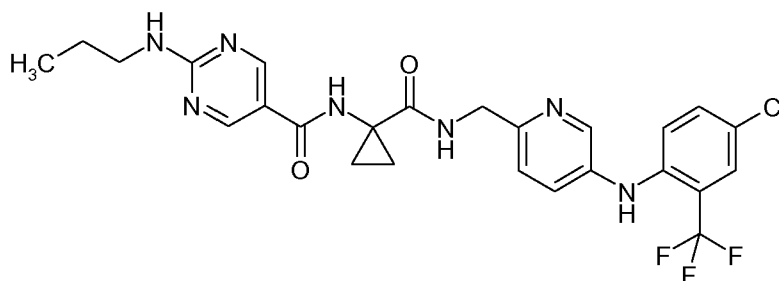


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Cyclopropylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{25}H_{23}ClF_3N_7O_2$ (545.95)

- 10 $R_t = 2.29$ Minuten (Methode 2)

- Beispiel 380: 2-Propylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

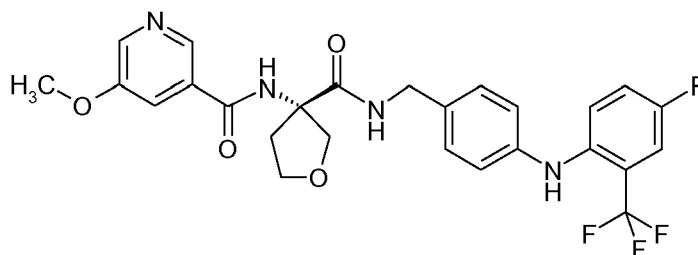


- 15 Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Propylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{25}H_{25}ClF_3N_7O_2$ (547.97)

$R_t = 2.42$ Minuten (Methode 2)

- 20 Beispiel 381: (S)-N-{3-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-5-methoxy-nicotinamid



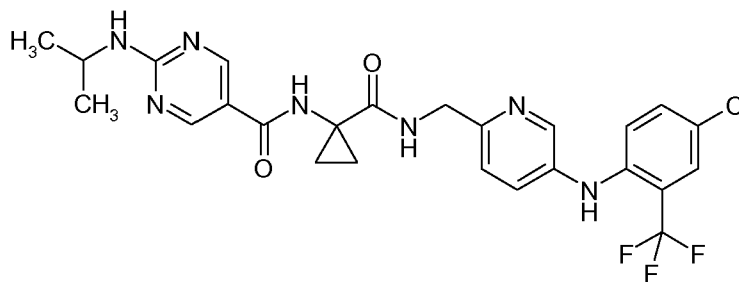
Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 5-Methoxy-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{26}H_{24}F_4N_4O_4$ (532.49)

$R_t = 2.50$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 382: 2-Isopropylamino-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid



Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Isopropylamino-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

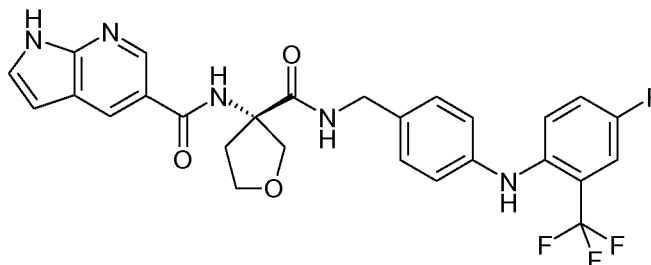
10

$C_{25}H_{25}ClF_3N_7O_2$ (547.97)

$R_t = 2.41$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 383: (S)-1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

15

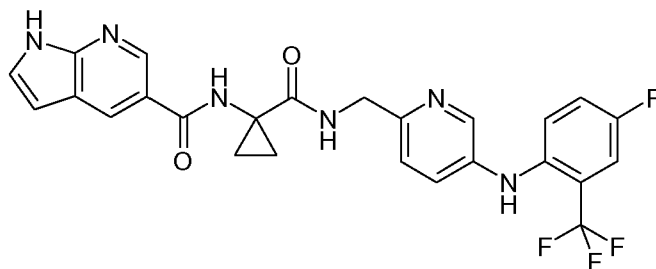


Hergestellt aus den Intermediaten C14 und 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{27}H_{23}F_4N_5O_3$ (541.50)

R_t = 2.48 Minuten (Methode 2)

Beispiel 384: 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



5

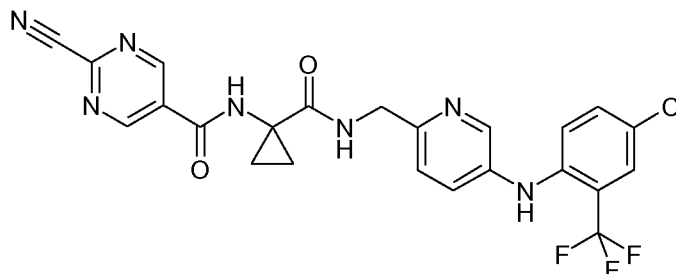
Hergestellt aus den Intermediaten C2 und 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{25}H_{20}F_4N_6O_2$ (512.47)

R_t = 2.27 Minuten (Methode 2)

10

Beispiel 385: 2-Cyano-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid

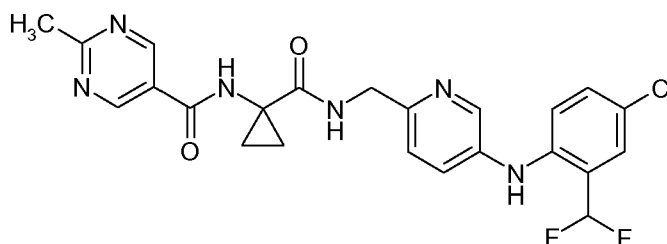


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Cyano-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

15 $C_{23}H_{17}ClF_3N_7O_2$ (515.88)

R_t = 2.39 Minuten (Methode 2)

Beispiel 386: 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-{[5-(4-chlor-2-difluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl}-cyclopropyl)-amid



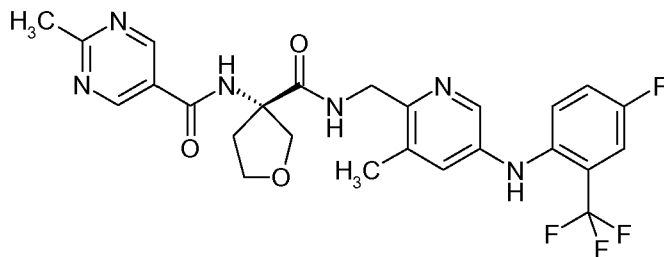
20

Hergestellt aus den Intermediaten C21 und 2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

$C_{23}H_{21}ClF_2N_6O_2$ (486.91)

$R_t = 1.68$ Minuten (Methode 2)

- 5 Beispiel 387: (S)-2-Methyl-pyrimidin-5-carbonsäure-(3-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-3-methyl-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl)-amid

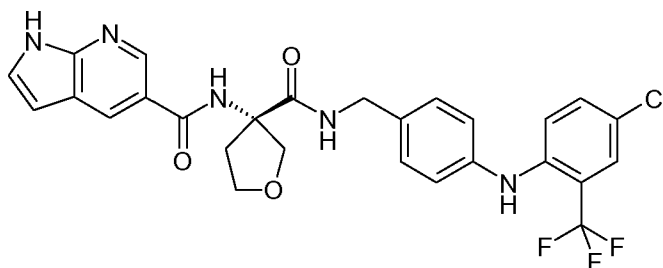


Hergestellt aus den Intermediaten A21 und B7 nach AAV1.

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$ (532.50)

- 10 $R_t = 1.86$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 388: (S)-1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



- 15 Hergestellt aus den Intermediaten C18 und 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonsäure nach AAV1.

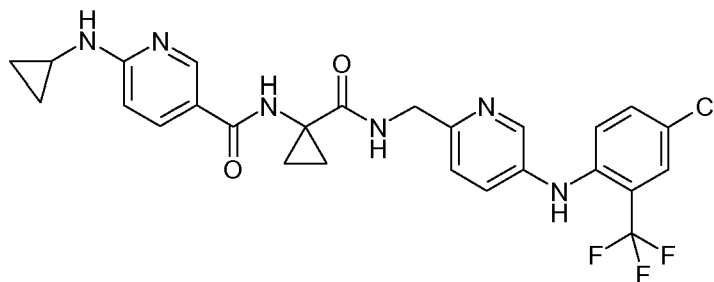
$C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (557.96)

Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 558$

$[M-H]^- = 556$

20

Beispiel 389: N-(1-[[5-(4-Chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-6-cyclopropylamino-nicotinamid



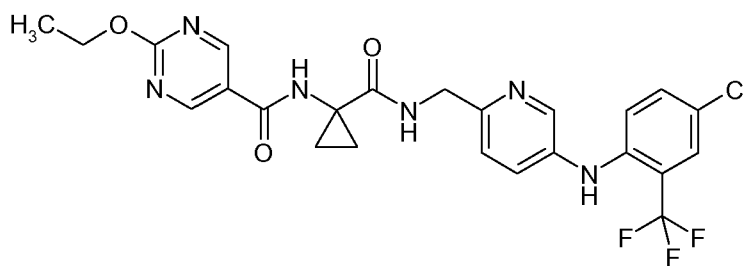
Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 6-Cyclopropylamino-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{26}H_{24}ClF_3N_6O_2$ (544.96)

$R_t = 1.67$ Minuten (Methode 2)

5

Beispiel 390: 2-Ethoxy-pyrimidin-5-carbonsäure-(1-[[5-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl-amino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-amid

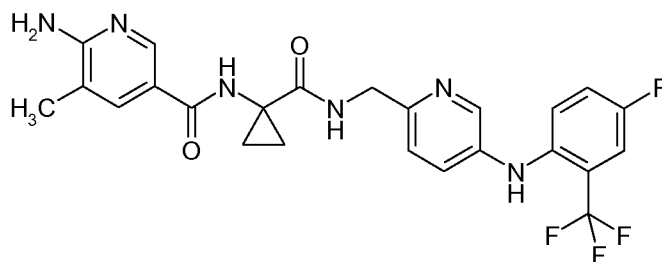


Hergestellt aus den Intermediaten C1 und 2-Ethoxy-pyrimidin-5-carbonsäure nach AAV1.

10 $C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.92)

$R_t = 1.99$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 391: 6-Amino-N-(1-[[5-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-pyridin-2-ylmethyl]-carbamoyl]-cyclopropyl)-5-methyl-nicotinamid



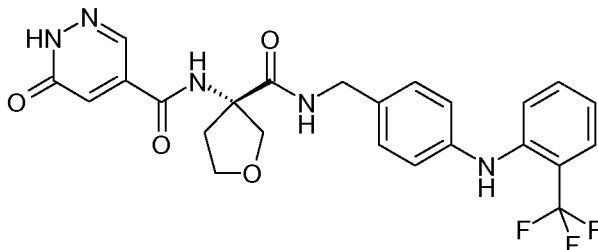
15

Hergestellt aus den Intermediaten C2 und 6-Amino-5-methyl-nicotinsäure nach AAV1.

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)

$R_t = 1.38$ Minuten (Methode 2)

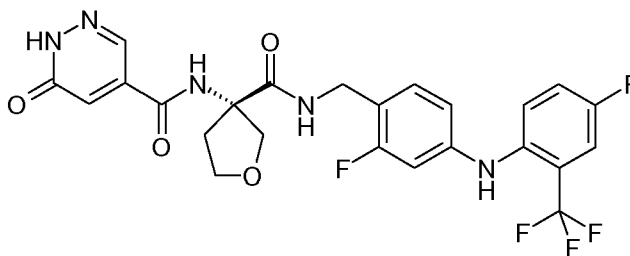
Beispiel 392: (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-{3-[4-(2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



Hergestellt aus den Intermediaten A17 und B10 nach AAV1.

5 $C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$ (501.46)
 $R_t = 2.09$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 393: (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-{3-[2-fluor-4-(4-fluor-2-trifluormethyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid

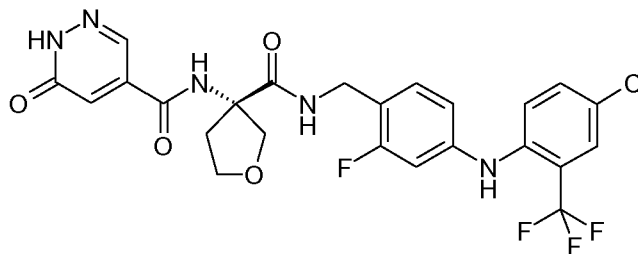


10

Hergestellt aus den Intermediaten A11 und B10 nach AAV1.

$C_{24}H_{20}F_5N_5O_4$ (537.44)
 $R_t = 2.15$ Minuten (Methode 2)

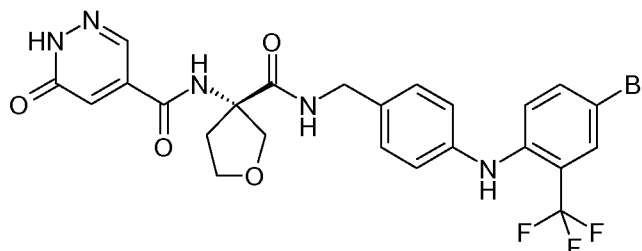
15 **Beispiel 394:** (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-{3-[4-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenylamino)-2-fluor-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



Hergestellt aus den Intermediaten A29 und B10 nach AAV1.

20 $C_{24}H_{20}ClF_4N_5O_4$ (553.90)
 $R_t = 2.31$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 395: (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure-{3-[4-(4-brom-2-trifluor-methyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydrofuran-3-yl}-amid



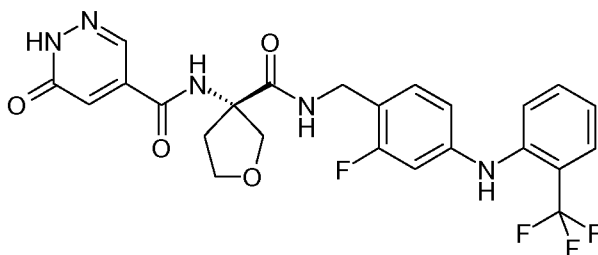
5 Hergestellt aus den Intermediaten A31 und B10 nach AAV1.

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_4$ (580.35)

$R_t = 2.32$ Minuten (Methode 2)

Beispiel 396: (S)-6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazin-4-carbonsäure {3-[2-fluor-4-(2-trifluor-methyl-phenylamino)-benzylcarbamoyl]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid

10



Hergestellt aus den Intermediaten A12 und B10 nach AAV1.

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_4$ (519.45)

$R_t = 1.35$ Minuten (Methode 7)

15 Massenspektroskopie (ESI): $[M+H]^+ = 520$

$[M-H]^- = 518$

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Darreichungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, ohne jedoch den

20 Umfang der vorliegenden Erfindung darauf einzuschränken:

Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	75.0 mg
	Mannitol	500 mg
5	Wasser für Injektionszwecke ad	10.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

10

Beispiel II

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

15 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Milchzucker	98.0 mg
	(3) Maisstärke	50.0 mg
20	(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	2.0 mg
		215.0 mg

Herstellung:

- 25 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

30 Beispiel III

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Milchzucker	136.0 mg
	(3) Maisstärke	80.0 mg
5	(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	4.0 mg
		600.0 mg

Herstellung:

- 10 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepresst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

15 Beispiel IV

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

20	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	2.0 mg
25		160.0 mg

Herstellung:

- (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
- 30 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel V

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

5	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	4.0 mg
		430.0 mg

10

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln

15 Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel VI

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

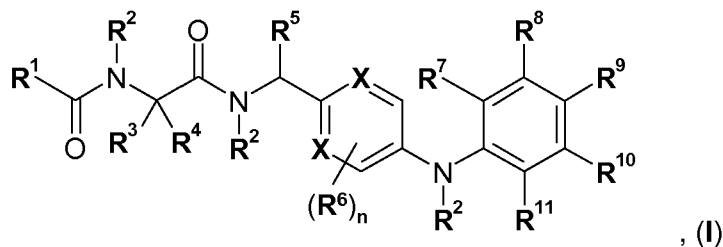
20

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	100.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
25	Polyethylensorbitanmonostearat	840.0 mg
		2000.0 mg

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5 in der

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 - (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.2}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 - (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Aryl-C₀₋₂-alkylengruppe,
 - (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-C₀₋₂-alkylen-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält und der zusätzlich benzo-kondensiert sein kann,
 - (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 - (i) -O-**R^{1.1.1}**,
 - (j) -N**R^{1.1.3}****R^{1.1.4}** oder
 - (k) -C(=N**R^{1.5}**)-CN,

R^{1.1} Halogen, -NO₂, -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OR^{1.1.1}, -SR^{1.1.1}, -C(O)R^{1.1.1}, -S(O)₂-R^{1.1.2},
 -O-S(O)₂-R^{1.1.1}, -CO₂R^{1.1.1}, -O-C(O)-R^{1.1.1}, -NR^{1.1.3}R^{1.1.4}, -NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1},
 -NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}, -NR^{1.1.3}-CO₂-R^{1.1.1} oder -C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4},

5

R^{1.1.1} (a) H,
 (b) C₁₋₄-Alkyl,
 (c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.1.1}** substituierte Phenylgruppe,
 (e) C₃₋₆-Cycloalkyl oder
 (f) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.1.2}** substituierte Pyridylgruppe,

10

R^{1.1.1.1} unabhängig voneinander

15

(a) Halogen, -NO₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkyl oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.1.1.2} unabhängig voneinander Halogen oder C₁₋₄-Alkyl,

20

R^{1.1.2} (a) C₁₋₄-Alkyl,
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 (c) -O-C₁₋₄-Alkyl oder
 (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.1.1}** substituierte Phenylgruppe,

25

R^{1.1.3},

R^{1.1.4} unabhängig voneinander

30

(a) H,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.4.1}** substituierte
 C₁₋₄-Alkylgruppe,
 (c) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.1.1.1}** substituierte Phenylgruppe,
 (d) C₃₋₆-Cycloalkyl, oder

$R^{1.1.3}$ und $R^{1.1.4}$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

- 5 $R^{1.1.3}$ und $R^{1.1.4}$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein cyclisches Imid bilden,

$R^{1.1.4.1}$ unabhängig voneinander Halogen, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$ oder $-SO_2-R^{1.1.2}$,

10

$R^{1.2}$ Halogen, $-NO_2$, $-CN$, OH , $-O-CH_3$ oder Phenyl,

- $R^{1.3}$ (a) Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{1.1.1}$, $-SR^{1.1.1}$, $-CO_2R^{1.1.1}$, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder
(b) eine $C_{1-3}\text{-Alkyl}$ gruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
15 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

$R^{1.4}$ unabhängig voneinander

- (a) Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{1.1.1}$, $-SR^{1.1.1}$, $-S(O)-R^{1.1.2}$, $-S(O)_2-R^{1.1.2}$, $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,
 $-N(R^{1.4.1})-C(O)-C_{1-4}\text{-Alkyl}$, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$,
20 (b) eine $C_{1-3}\text{-Alkyl}$ gruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
oder
(c) eine Oxo-Gruppe,

- 25 $R^{1.4.1}$ H oder $C_{1-4}\text{-Alkyl}$,

$R^{1.5}$ $-OH$ oder $-O-C_{1-3}\text{-Alkyl}$,

- R^2 (a) H,
30 (b) $C_{1-4}\text{-Alkyl}$,
(c) $C_{1-4}\text{-Alkyl-C(O)-}$,

R^3 und R^4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch einen Rest $R^{3.1}$ substituierte $C_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$ engruppe, in der eine

-CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO₂ ersetzt sein kann,

R^{3.1} H, -OH,

5

R⁵ (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,
(c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

10

R⁶ unabhängig voneinander
(a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
-O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

15

R⁷ (a) H, Halogen, -CN, -OH,
(b) C₁₋₆-Alkyl,
(c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2
20 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
(e) -O-C₁₋₆-Alkyl,
(f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
25 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
(h) -C(O)-**R^{7.1}**,
(i) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-**R^{7.2}**,
(j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
30 aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder
(k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe
bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,

- R^{7.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- 5 **R^{7.2}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl oder *N*-Morpholinyl und
- R⁸** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
- 10 **R⁹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- 15 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) C₂₋₄-Alkinyl,
 (f) -O-C₁₋₆-Alkyl,
 (g) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (h) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
- 20 (i) -C(O)-**R^{9.1}**,
 (j) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,
- R^{9.1}** -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidinyl, *N*-Pyrrolidinyl, *N*-Piperidinyl, *N*-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
- 25 **R¹⁰** H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,
- R¹¹** (a) H, Halogen, -CN, -OH,
 (b) C₁₋₆-Alkyl,
- 30 (c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 (d) C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (e) -O-C₁₋₆-Alkyl,

- (f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,
 (g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,
 (h) -C(O)-R^{11.1},
 (i) -S-C₁₋₃-Alkyl, -SO₂-R^{11.2},
 5 (j) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 fünfgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend
 aus Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
 Thiadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl und Tetrazolyl, oder
 (k) eine gegebenenfalls mit einer oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte
 10 sechsgliedrige Heteroarylgruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe
 bestehend aus Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Triazinyl,

R^{11.1} -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidiny, *N*-Pyrrolidiny, *N*-Piperidiny,
N-Morpholinyl, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl oder -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

R^{11.2} -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, *N*-Acetidiny, *N*-Pyrrolidiny, *N*-Piperidiny oder
N-Morpholinyl und

X unabhängig voneinander C-R⁶ oder N, bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R², R³, R⁴,
 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, n und X wie in Anspruch 1 definiert sind und

- R¹ (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest R^{1.1} substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
 (c) eine gegebenenfalls mit einem Rest R^{1.2} substituierte C₃₋₆-Cycloalkylgruppe, in
 25 der eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
 (d) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten R^{1.3} substituierte Phenylgruppe,
 (e) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten R^{1.4} substituierter fünfgliedriger
 30 Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der
 gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,

- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
- (g) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
- 5 (h) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine $-CH_2$ -Einheit durch eine $-C(O)$ -Gruppe ersetzt sein kann,
- (i) $-O-R^{1.1.1}$ oder
- (j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,

10

$R^{1.1}$ $-CN$, C_{3-6} -Cycloalkyl, $-OR^{1.1.1}$, $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$,

$R^{1.1.1}$ (a) H,

(b) C_{1-4} -Alkyl,

15

(c) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

$R^{1.1.3}$,

$R^{1.1.4}$ unabhängig voneinander

20

(a) H,

(b) C_{1-4} -Alkyl,

(c) C_{3-6} -Cycloalkyl, oder

$R^{1.1.3}$ und $R^{1.1.4}$ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder
25 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der zusätzlich ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus N, O und S enthalten kann, oder

$R^{1.2}$ Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-CH_3$ oder Phenyl,

30 $R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) Halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{1.1.1}$, C_{1-6} -Alkyl oder

(b) eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^{1.4} unabhängig voneinander

(a) Halogen, -NO₂, -CN, -OR^{1.1.1}, -NR^{1.1.3}R^{1.1.4}, -N(R^{1.4.1})-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

R^{1.4.1} H oder C₁₋₄-Alkyl bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

10

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie in Anspruch 1 definiert sind und

R¹ (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,

15 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,

(c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,

(d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,

(e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,

(f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,

25

R^{1.1} -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

R^{1.3} unabhängig voneinander

30 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, C₁₋₆-Alkyl oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

R^{1.4} unabhängig voneinander

- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC₂₋₃-Alkyl, -N(C₂₋₃-Alkyl)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder
- (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, bedeuten,

5

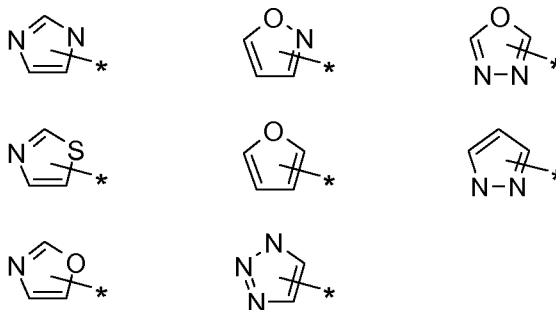
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

10

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **R**², **R**³, **R**⁴, **R**⁵, **R**⁶, **R**⁷, **R**⁸, **R**⁹, **R**¹⁰, **R**¹¹, **n** und **X** wie in Anspruch 1 definiert sind und

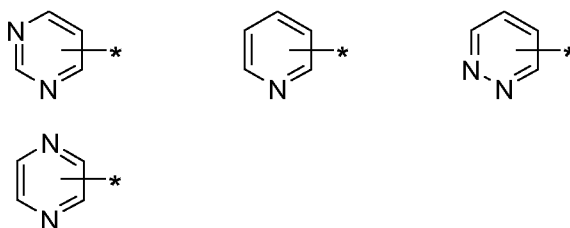
- R**¹ (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R**^{1.1} substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.3} substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R**^{1.4} substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

15

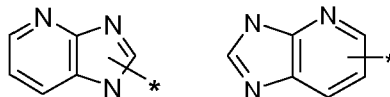


- (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R**^{1.4} substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

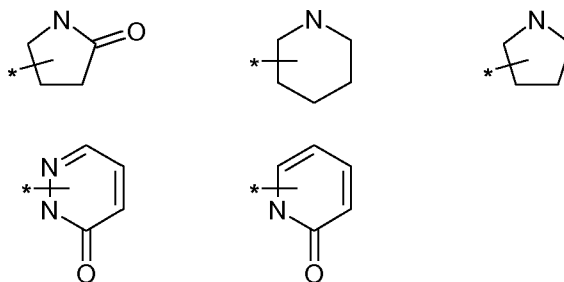
20



- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neungliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



$R^{1.1}$ -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

$R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

$R^{1.4}$ unabhängig voneinander

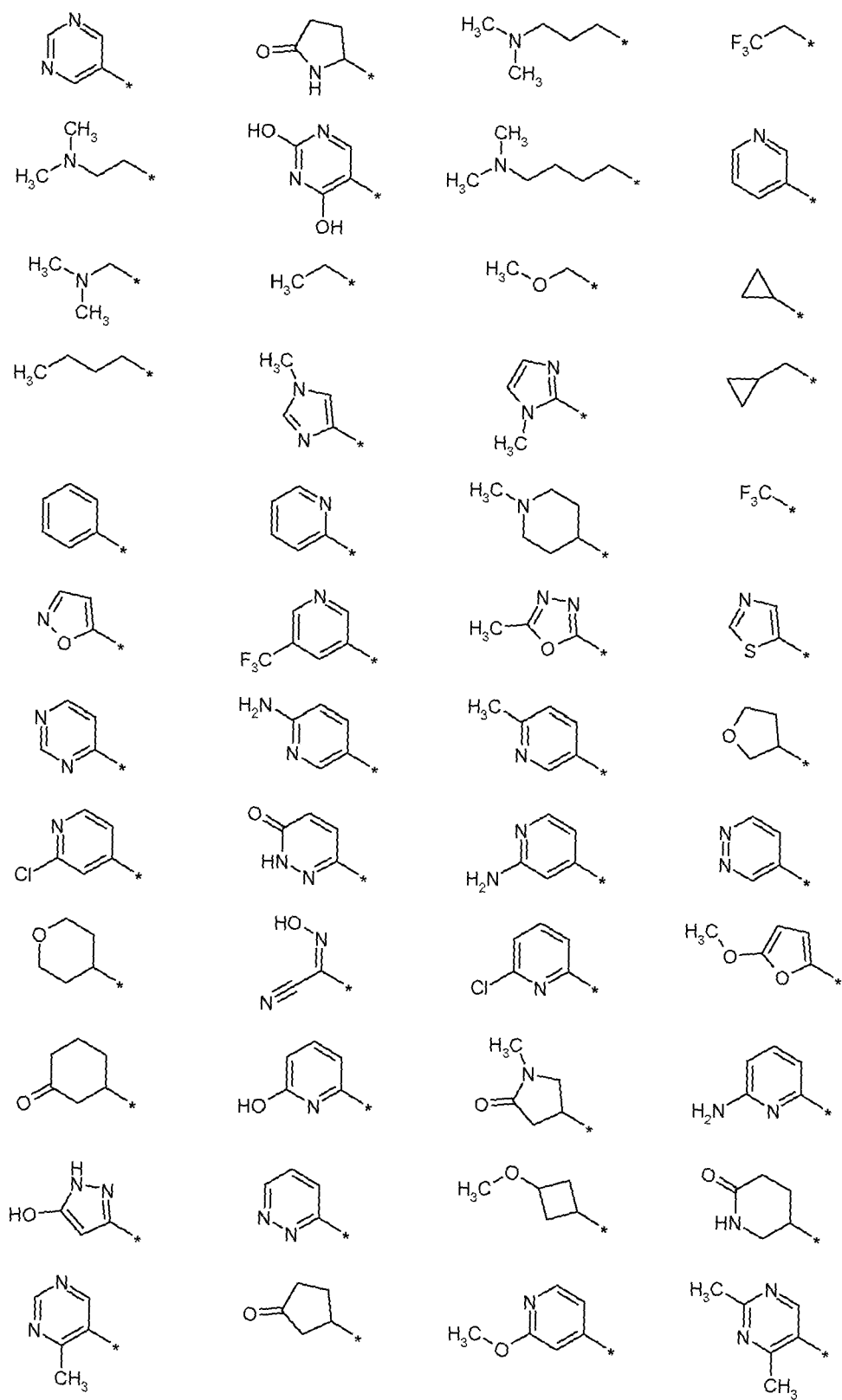
(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂,
-NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

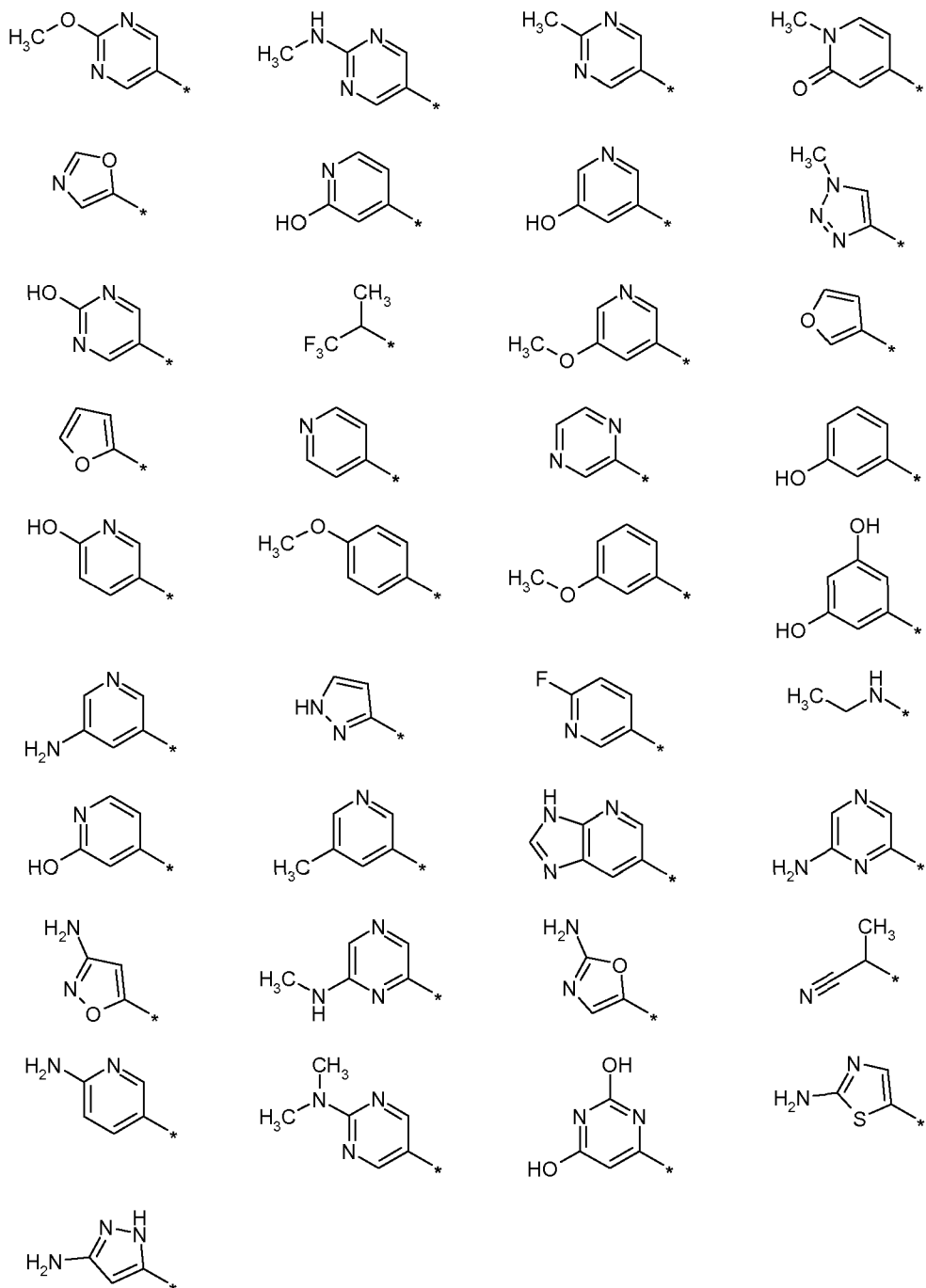
(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie in Anspruch 1 definiert sind und

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



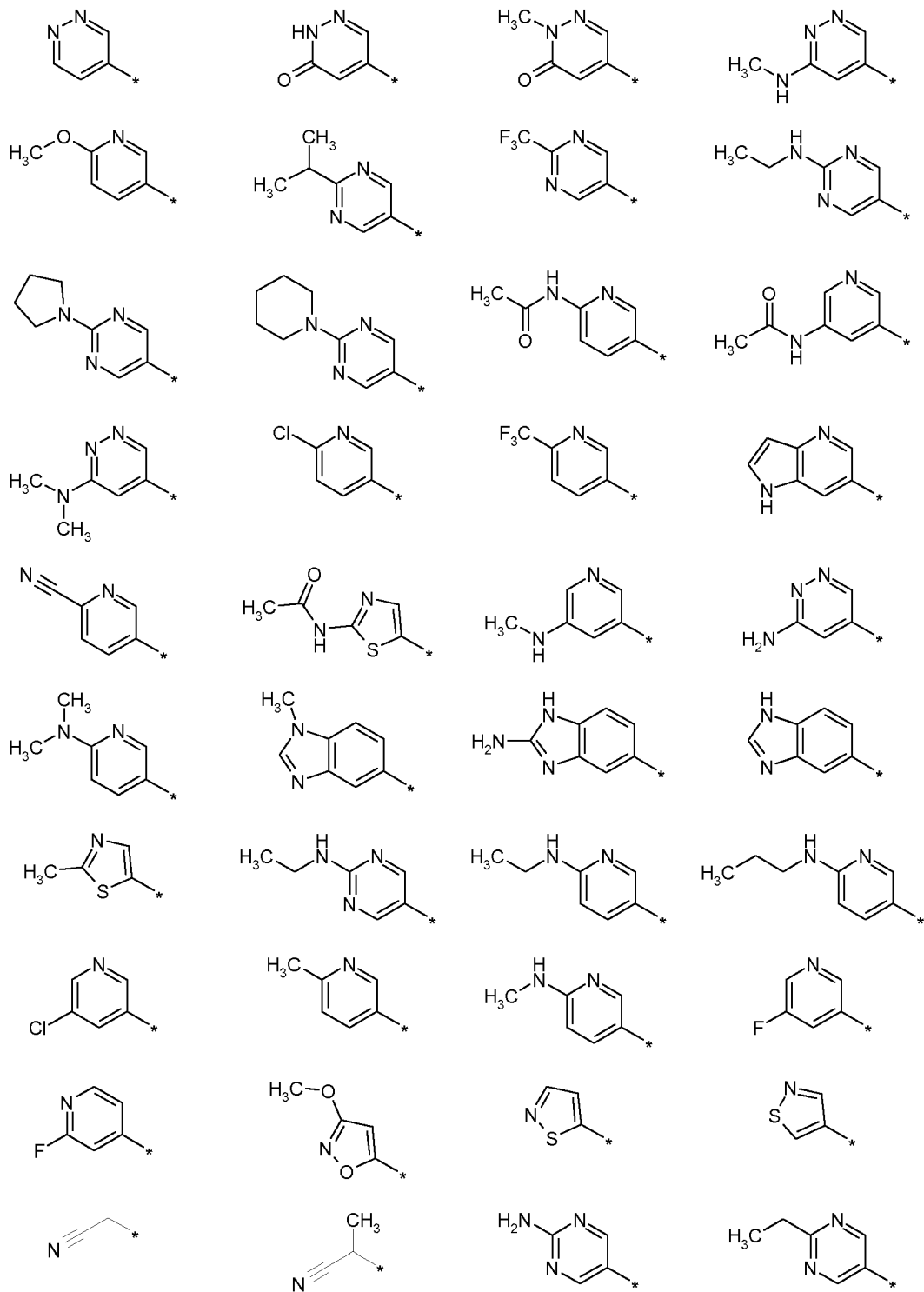


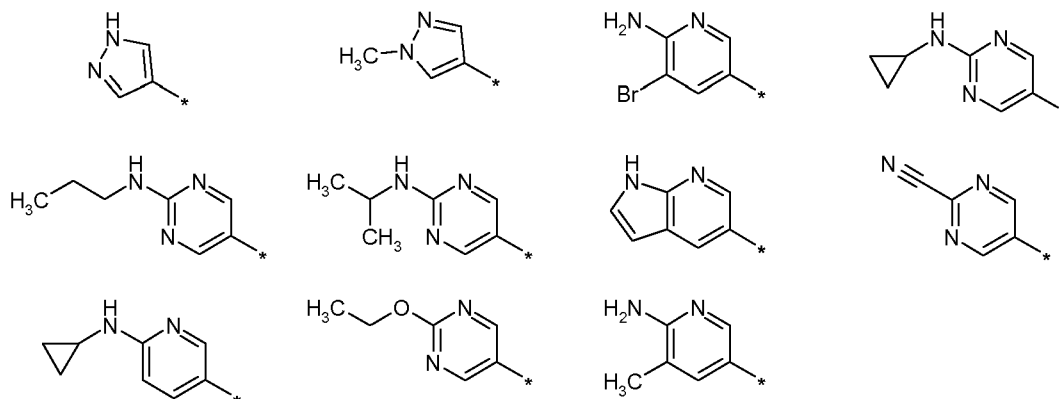
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus





deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **R¹** wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 definiert ist und

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

10

R² (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine gegebenenfalls durch einen Rest **R^{3.1}** substituierte C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Heteroatom O, N, S oder durch eine Gruppe CO, SO oder SO₂ ersetzt sein kann,

20

R^{3.1} H, -OH,

R⁵ (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl,
(c) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

25

R⁶ unabhängig voneinander

- (a) H, Halogen, -CN, -OH, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -O-CF₃,
 -O-C₃₋₆-Cycloalkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -C(O)-NH₂, -(SO₂)NH₂, -SO₂-C₁₋₃-Alkyl, oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen
 und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R⁷ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

(b) C₁₋₆-Alkyl,

(c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,

(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,

(e) -O-C₁₋₆-Alkyl,

(f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

(g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,

(h) -C(O)-**R^{7.1}**,

(i) -S-C₁₋₄-Alkyl,

R^{7.1} -NH₂, , -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl,

R⁸ H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,

R⁹ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

(b) C₁₋₆-Alkyl,

(c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
 atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
 kann,

(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,

(e) C₂₋₄-Alkynyl,

(f) -O-C₁₋₆-Alkyl,

(g) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

(h) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,

(i) -C(O)-**R^{9.1}**,

(j) -S-C₁₋₄-Alkyl, -SO-C₁₋₄-Alkyl, -SO₂-C₁₋₄-Alkyl,

R^{9.1} -NH₂, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl,

R¹⁰ H, Halogen, C₁₋₄-Alkyl,

5

R¹¹ (a) H, Halogen, -CN, -OH,

(b) C₁₋₆-Alkyl,

(c) C₁₋₃-Alkyl oder -O-C₁₋₃-Alkyl, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluor-
atomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein
kann,

10

(d) C₃₋₇-Cycloalkyl,

(e) -O-C₁₋₆-Alkyl,

(f) -O-C₃₋₇-Cycloalkyl,

(g) -NH₂, -NH(C₁₋₃-Alkyl), -N(C₁₋₃-Alkyl)₂,

15

(h) -C(O)-**R^{11.1}**,

(i) -S-C₁₋₃-Alkyl,

R^{11.1} -NH₂, -OH, -O-C₁₋₈-Alkyl, und

20 **X** unabhängig voneinander C-**R⁶** oder N, bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **R¹**, **R³**, **R⁴**,
25 **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 definiert sind
und

R² H oder CH₃ bedeutet,

30 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **R¹**, **R³**, **R⁴**,
R⁵, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **R¹⁰**, **R¹¹**, **n** und **X** wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 definiert sind
und

R^2 H bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5

10. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

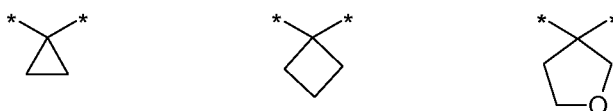
10 R^3 und R^4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, in der eine $-CH_2-$ -Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

11. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 definiert sind und

20 R^3 und R^4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine Gruppe ausgewählt aus



bedeuten,

25 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 definiert sind und

30

R^5 H oder CH_3 bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 , R^2 , R^3 ,
 5 R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , n und X wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12
 definiert sind und

R^6 H, F, Cl oder Methyl bedeutet,

- 10 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

14. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^4 , R^5 , R^6 , n und X wie in Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 definiert
 sind und

15

R^7 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , CHF_2 ,

R^8 H,

- 20 R^9 F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, -O- C_{1-4} -Alkyl, -S- C_{1-4} -Alkyl,

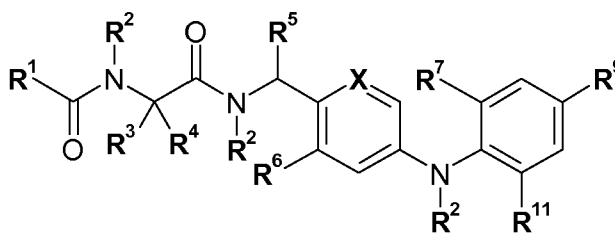
R^{10} H und

R^{11} F, Cl, Br, -CN, C_{1-4} -Alkyl, CF_3 oder CHF_2 bedeuten,

25

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,



, (Ia)

30

in der

- R¹**
- (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 - (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 - 5 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
 - (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - 10 (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 - (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
- 15 **R^{1.1}** -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
- R^{1.3}** unabhängig voneinander
- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, C₁₋₆-Alkyl oder
 - 20 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und
- R^{1.4}** unabhängig voneinander
- (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl,
 - 25 C₁₋₆-Alkyl, oder
 - (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- R²** H oder CH₃,
- 30 **R³** und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet,

R⁵ H oder C₁₋₄-Alkyl,

R⁶ H, F, Cl, Br oder C₁₋₄-Alkyl,

5 **R⁷** H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

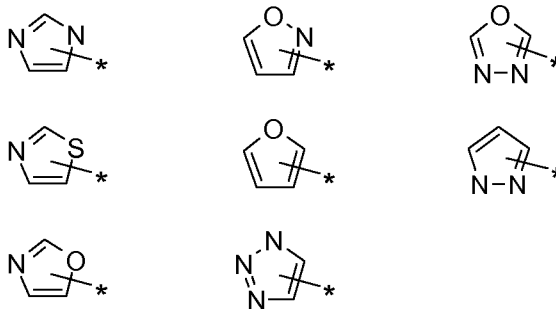
10

X CH oder N bedeuten,

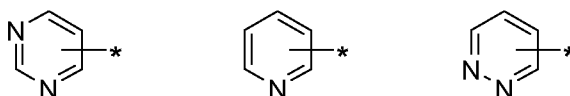
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

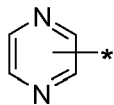
15 16. Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** gemäß Anspruch 14, in denen

- R¹** (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger
 20 Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

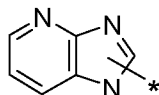


- (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger
 Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

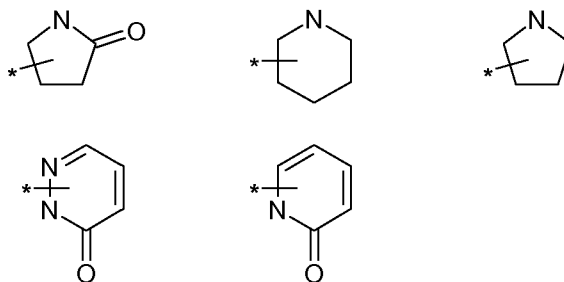




- (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neungliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- 5 (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



$R^{1.1}$ -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

10 $R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

15 $R^{1.4}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂,
-NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

20

R^2 H oder CH₃,

R^3 und R^4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, in der eine $-CH_2$ -Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet,

5 R^5 H oder CH_3 ,

R^6 H, F, Cl oder Methyl,

R^7 H, F, Cl, Br, $-CN$, C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , CHF_2 ,

10

R^9 F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, $-O-C_{1-4}$ -Alkyl, $-S-C_{1-4}$ -Alkyl,

R^{11} F, Cl, Br, $-CN$, C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , und

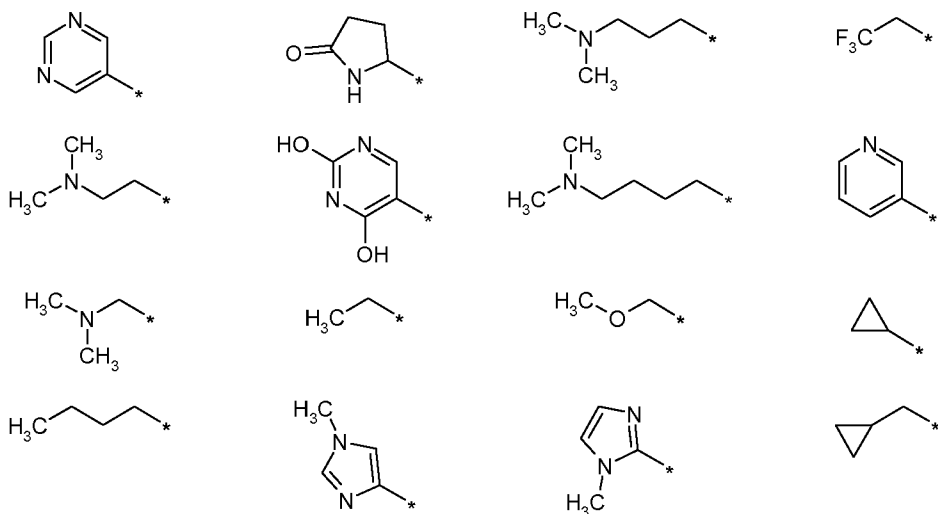
15 X CH oder N bedeuten,

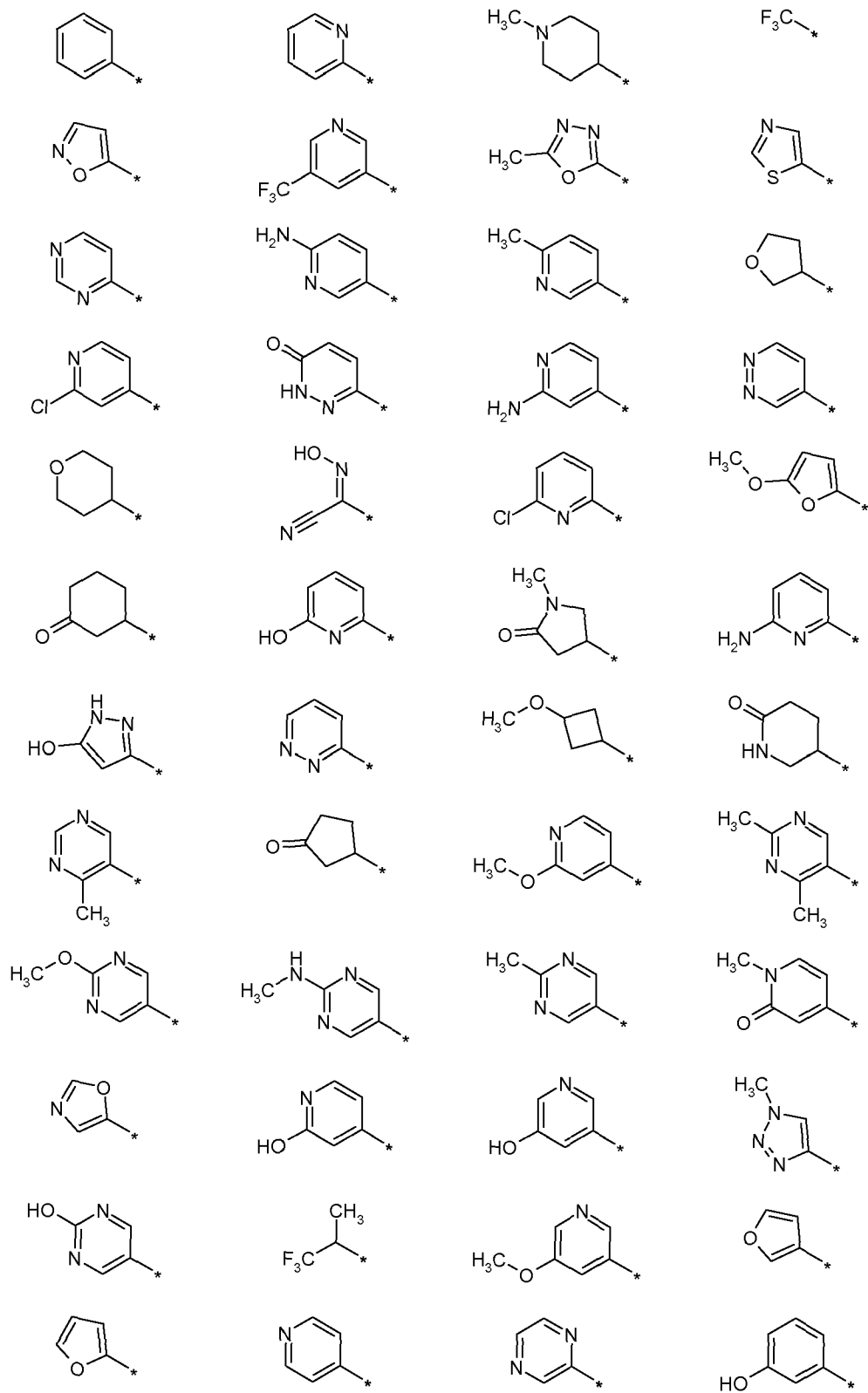
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

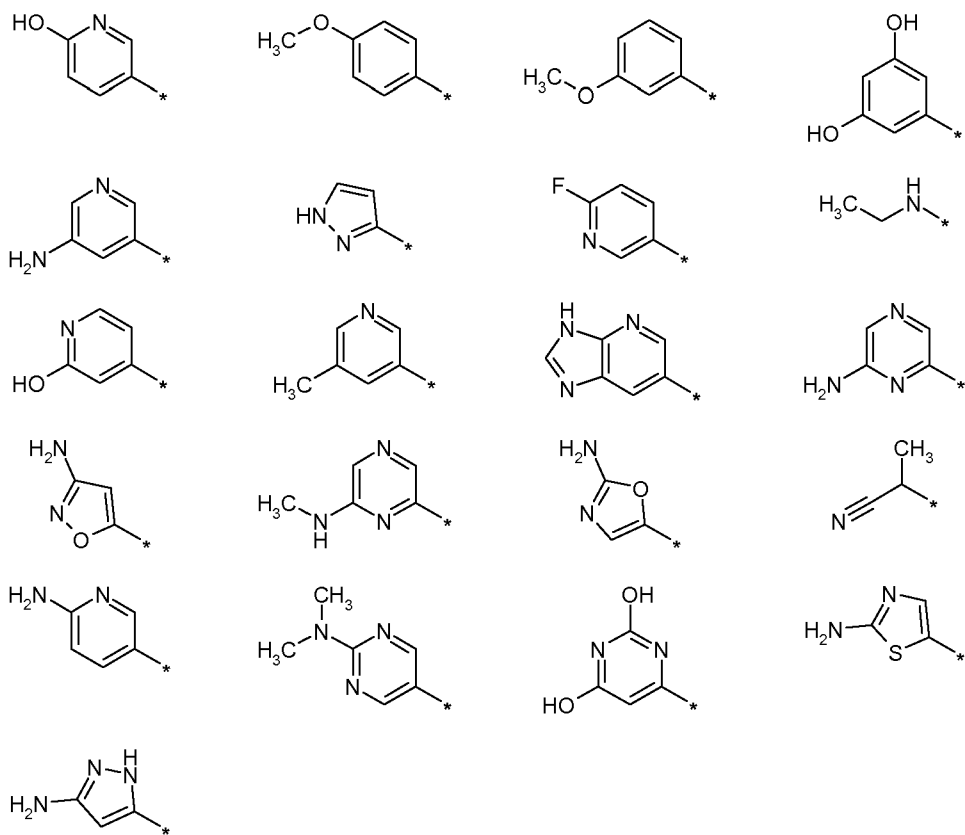
17. Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** gemäß Anspruch 14, in denen

20

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus







R² H oder CH₃,

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
 5 C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R⁵ H oder CH₃,

10 **R⁶** H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

15

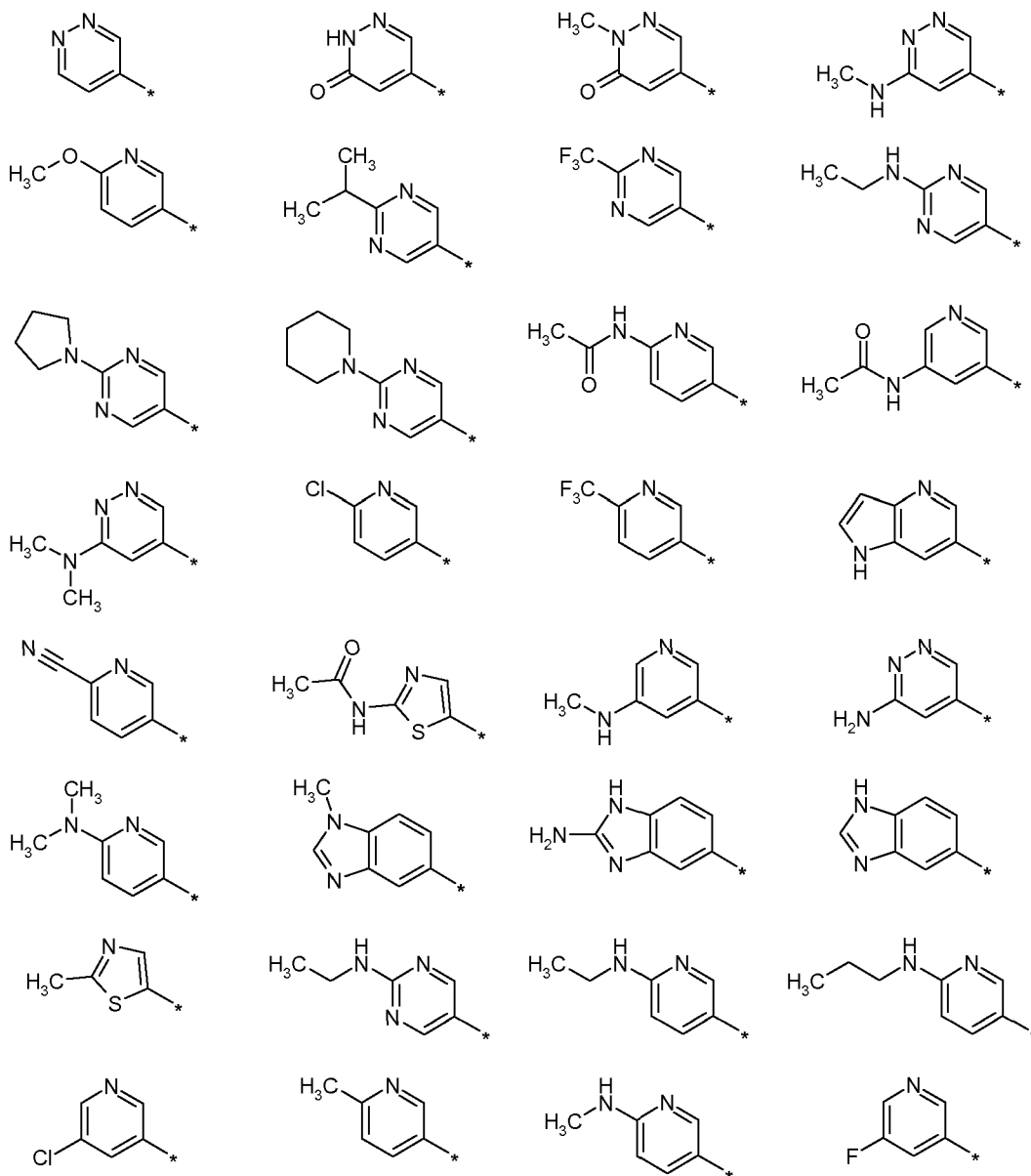
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

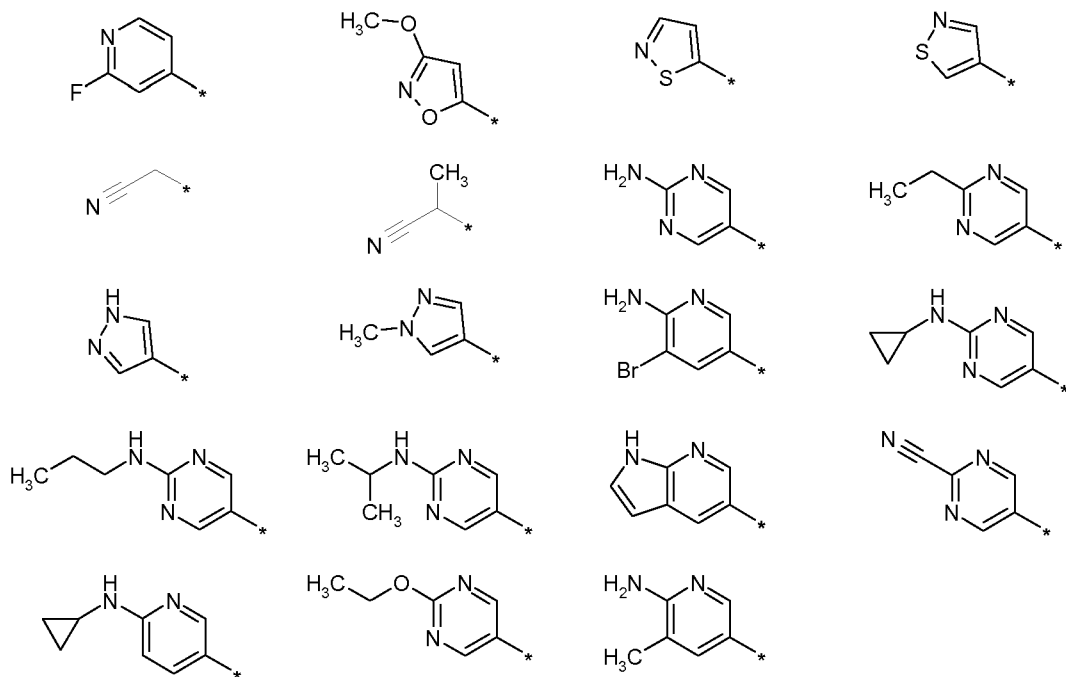
X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5 18. Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** gemäß Anspruch 15, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus





R² H oder CH₃,

R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine
 5 C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet,

R⁵ H oder CH₃,

10 **R⁶** H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

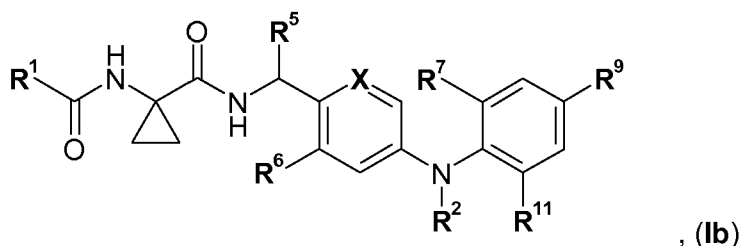
15

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

- 5 19. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib**,



in der

- R¹**
- 10 (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
 (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger
 15 Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein
 20 kann,

R^{1.1} -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

- R^{1.3}** unabhängig voneinander
- 25 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, C₁₋₆-Alkyl oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

R^{1.4} unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

5

R² H oder CH₃,

R⁵ H oder C₁₋₄-Alkyl,

10 **R⁶** H, F, Cl, Br oder C₁₋₄-Alkyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

15

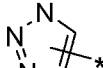
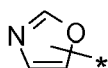
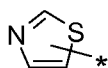
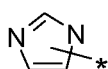
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

X CH oder N bedeuten,

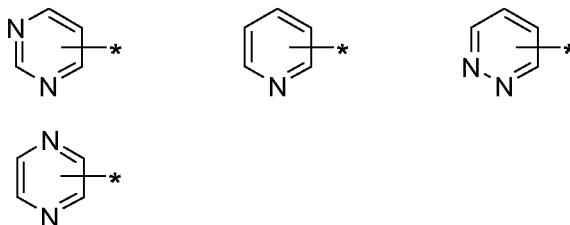
20 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib** gemäß Anspruch 17, in denen

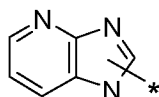
25 **R¹** (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



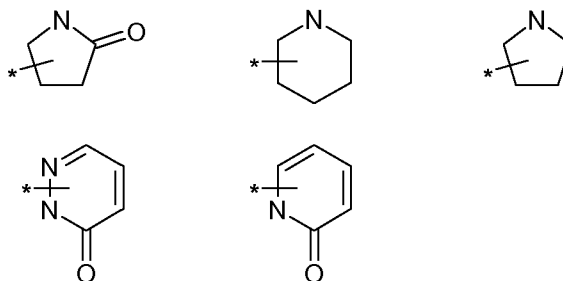
- (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- 5 (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter neungliedriger Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



- (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



10

$R^{1.1}$ -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

$R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder

15

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

$R^{1.4}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂,

20

-NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

(b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R² H oder CH₃,

5

R⁵ H oder CH₃,

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

10 **R⁷** H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

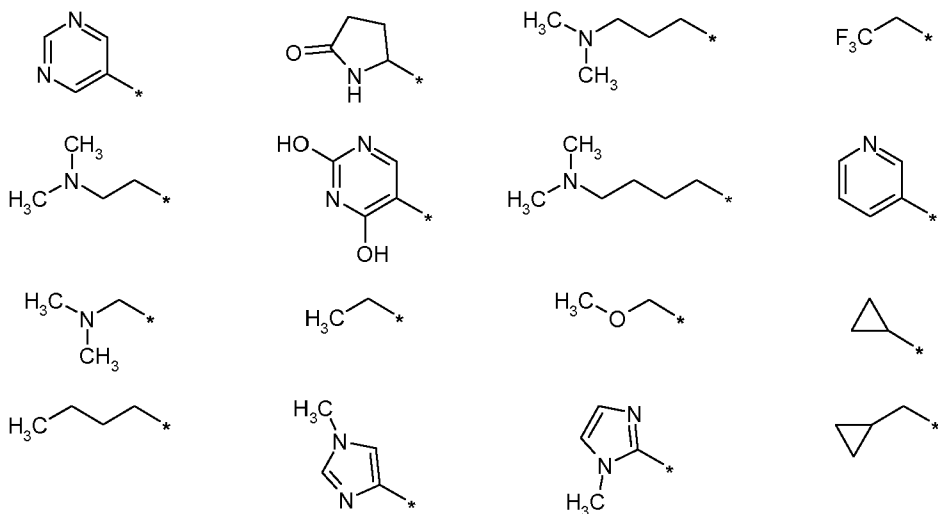
15

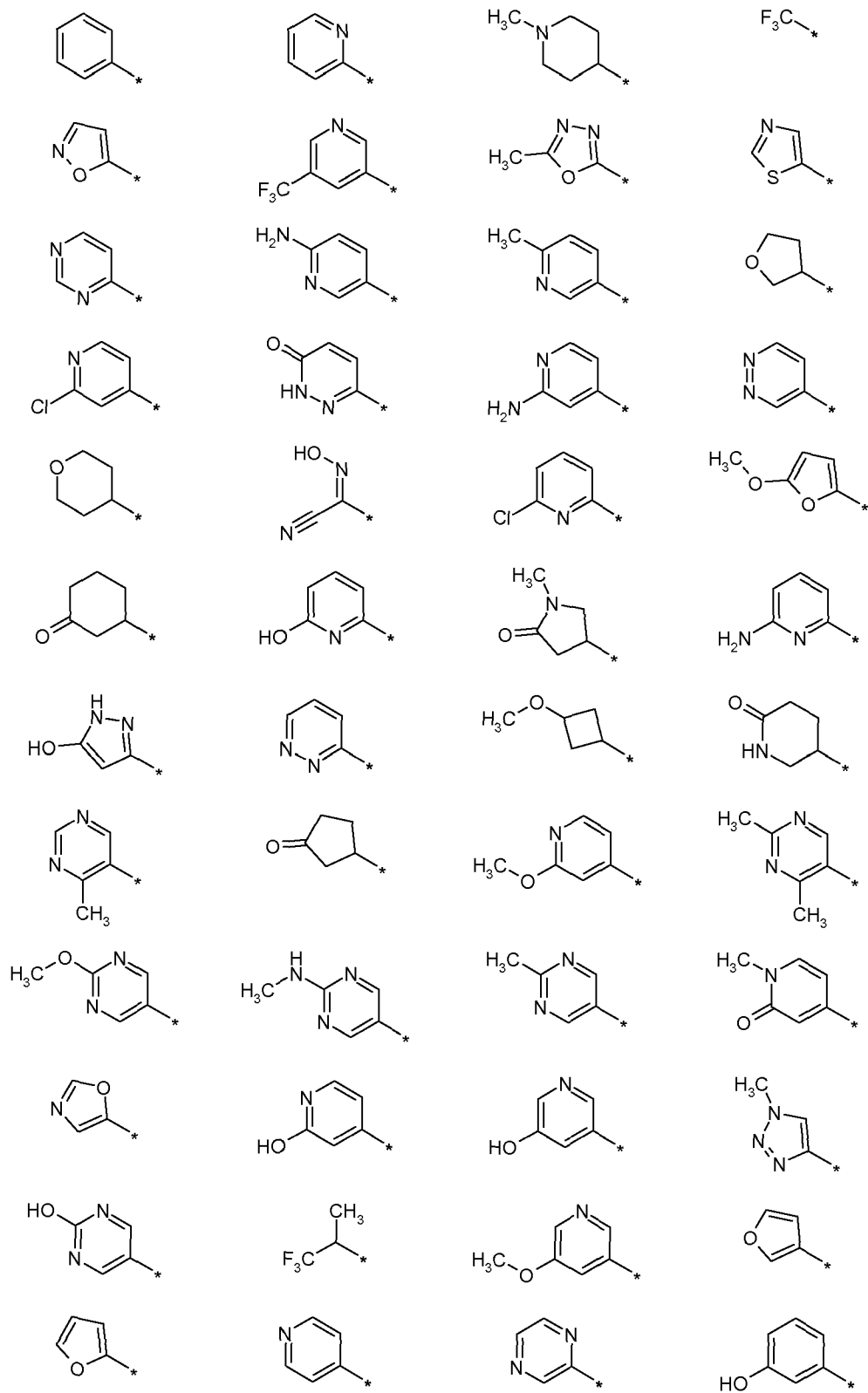
X CH oder N bedeuten,

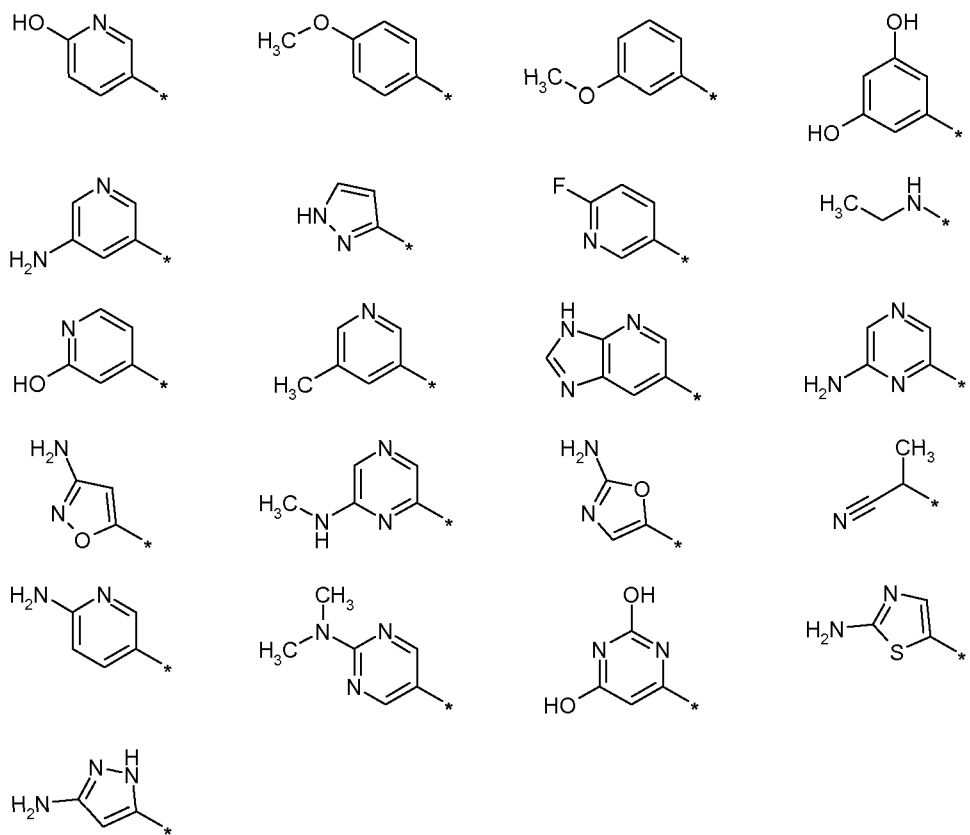
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20 21. Verbindungen der allgemeinen Formel **1b** gemäß Anspruch 17, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus







R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

5

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

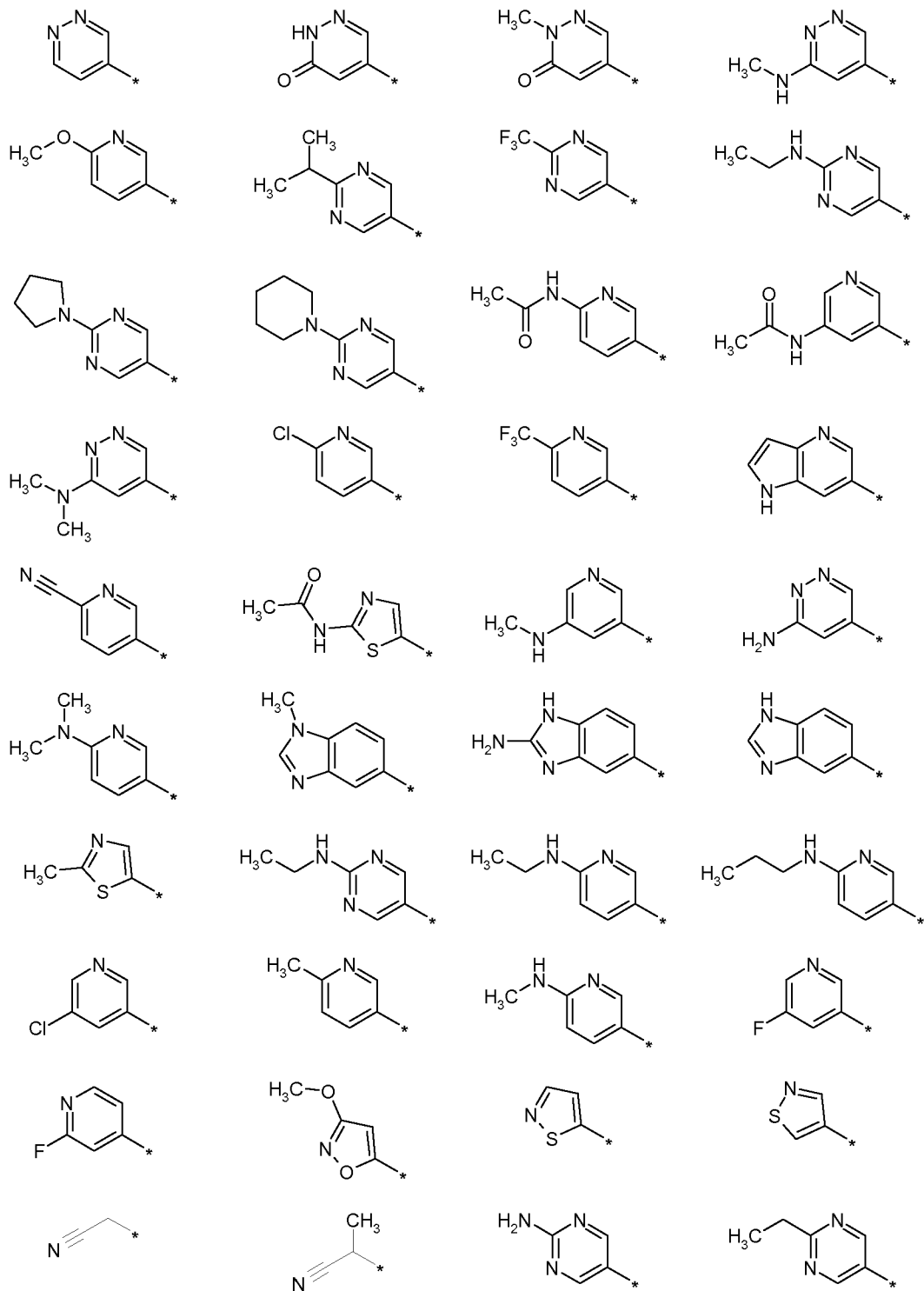
X CH oder N bedeuten,

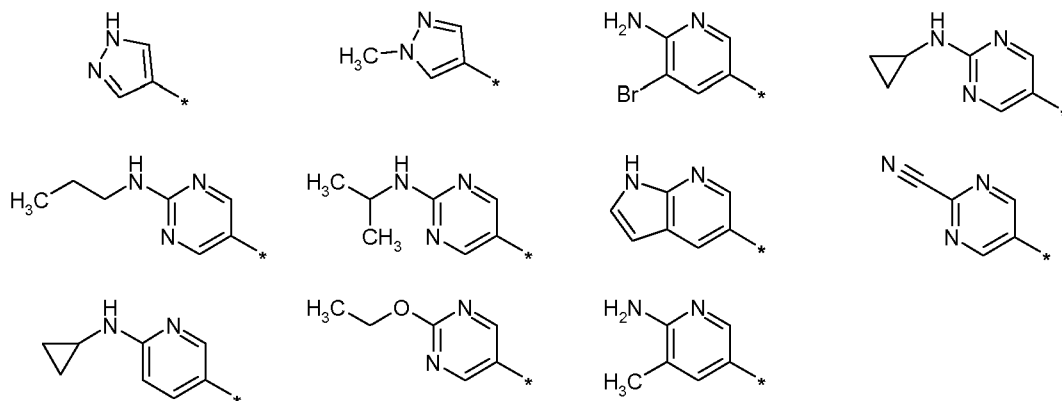
15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

22. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ib** gemäß Anspruch 19, in denen

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus





R² H,

R⁵ H oder CH₃,

5

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

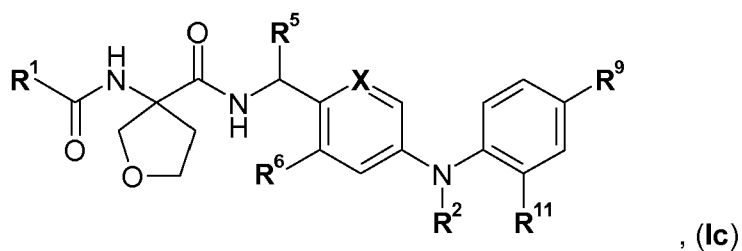
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

X CH oder N bedeuten,

15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

20 23. Verbindungen der allgemeinen Formel **1c**,



in der

- R¹** (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 5 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger Heteroaryl-Rest, der mindestens ein N-, O- oder S-Atom enthält und der gegebenenfalls zusätzlich ein, zwei oder drei weitere N-Atome enthält,
 (d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 10 (e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neun- oder zehngliedriger Heteroaryl-Rest, der ein, zwei oder drei N-Atome enthält,
 (f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, in dem eine -CH₂-Einheit durch eine -C(O)-Gruppe ersetzt sein kann,
- 15 **R^{1.1}** -CN, C₃₋₆-Cycloalkyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
- R^{1.3}** unabhängig voneinander
 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, C₁₋₆-Alkyl oder
 20 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und
- R^{1.4}** unabhängig voneinander
 (a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl,
 25 oder
 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,
- R²** H oder CH₃,
 30 **R⁵** H oder C₁₋₄-Alkyl,
R⁶ H, F, Cl, Br oder C₁₋₄-Alkyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

5 **R¹¹** F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

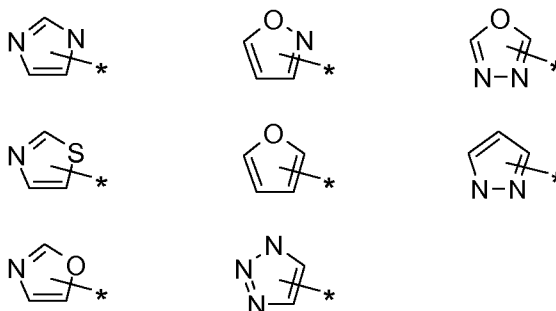
X CH oder N bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

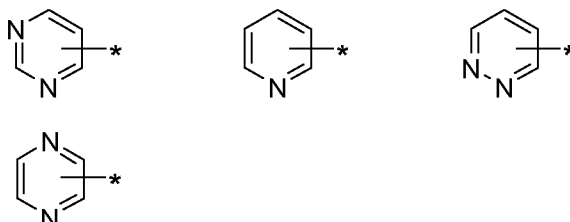
10

24. Verbindungen der allgemeinen Formel **1c** gemäß Anspruch 20, in denen

R¹ (a) eine gegebenenfalls mit einem Rest **R^{1.1}** substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe,
 (b) eine gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.3}** substituierte Phenylgruppe,
 15 (c) ein gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Resten **R^{1.4}** substituierter fünfgliedriger
 Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

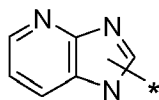


(d) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter sechsgliedriger
 Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

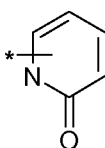
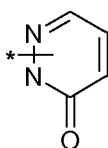
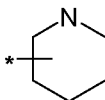
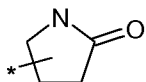


20

(e) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten **R^{1.4}** substituierter neungliedriger
 Heteroaryl-Rest, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



(f) ein gegebenenfalls mit 1 oder 2 Resten $R^{1.4}$ substituierter 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



5 $R^{1.1}$ -CN, Cyclopropyl, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,

$R^{1.3}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, C₁₋₄-Alkyl oder

10 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

$R^{1.4}$ unabhängig voneinander

(a) F, Cl, Br, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH-C₁₋₄-Alkyl, -N(C₁₋₄-Alkyl)₂,

-NH-C(O)-C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, oder

15 (b) eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit 1 oder 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit 1, 2 oder 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

R^2 H oder CH₃,

20 R^5 H oder CH₃,

R^6 H, F, Cl oder Methyl,

R^7 H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

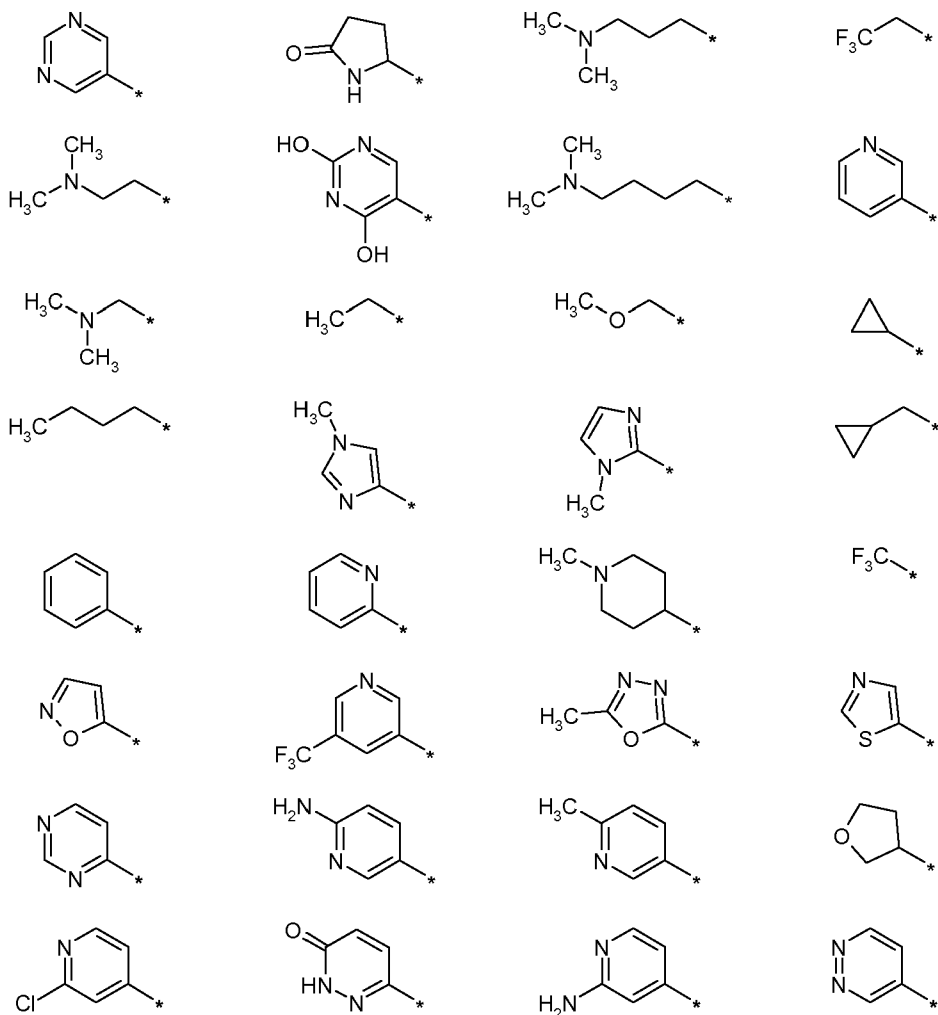
5 **X** CH oder N bedeuten,

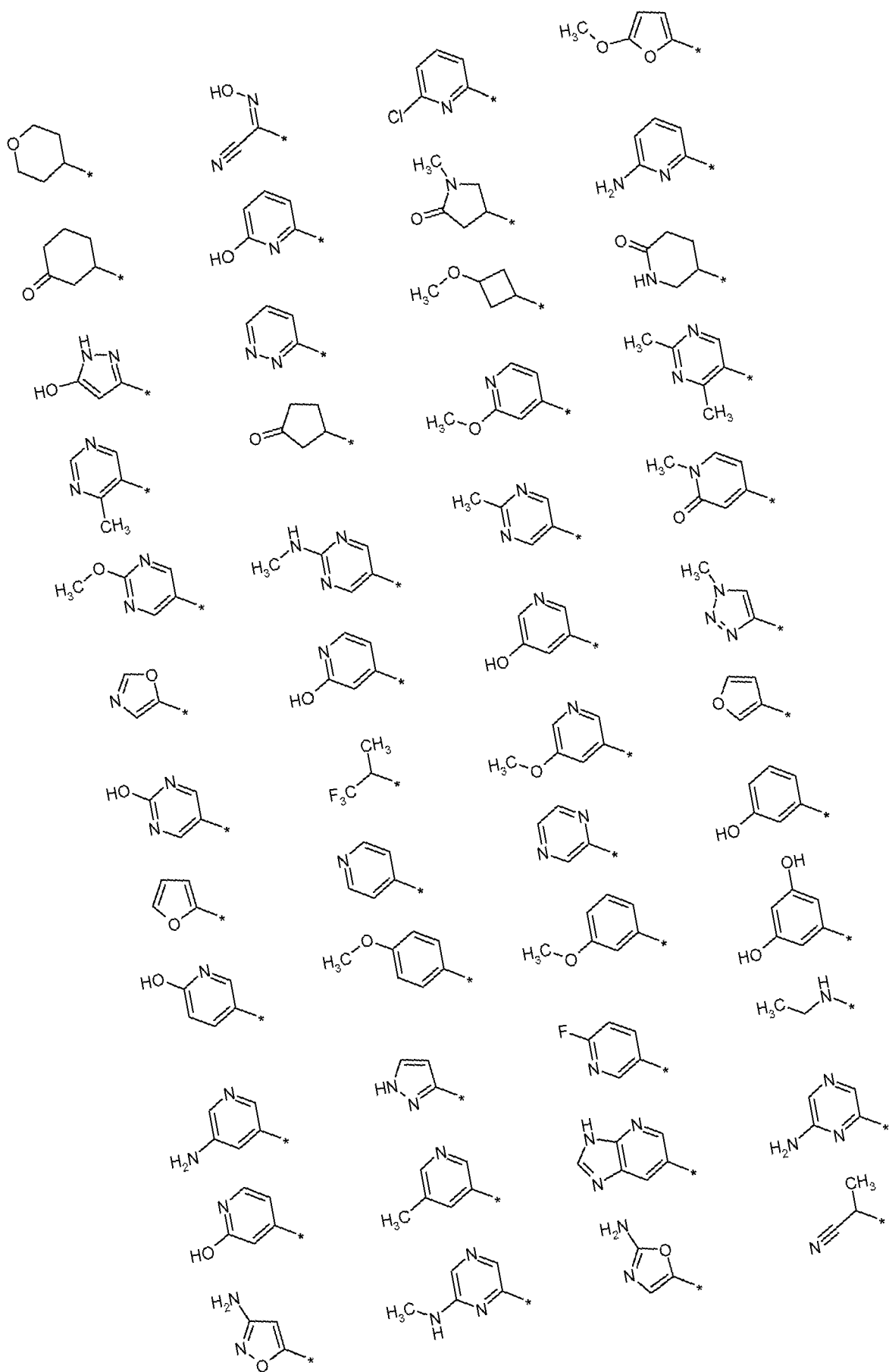
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

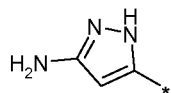
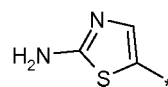
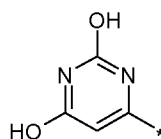
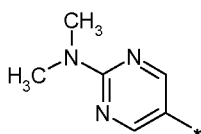
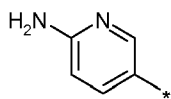
25. Verbindungen der allgemeinen Formel **Ic** gemäß Anspruch 20, in denen

10

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus







R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

5

R⁶ H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

10 **R⁹** F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

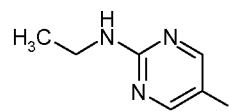
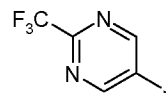
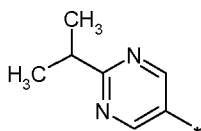
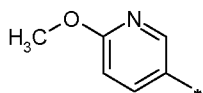
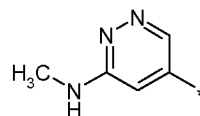
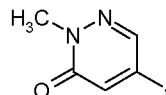
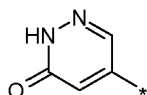
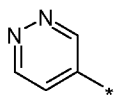
X CH oder N bedeuten,

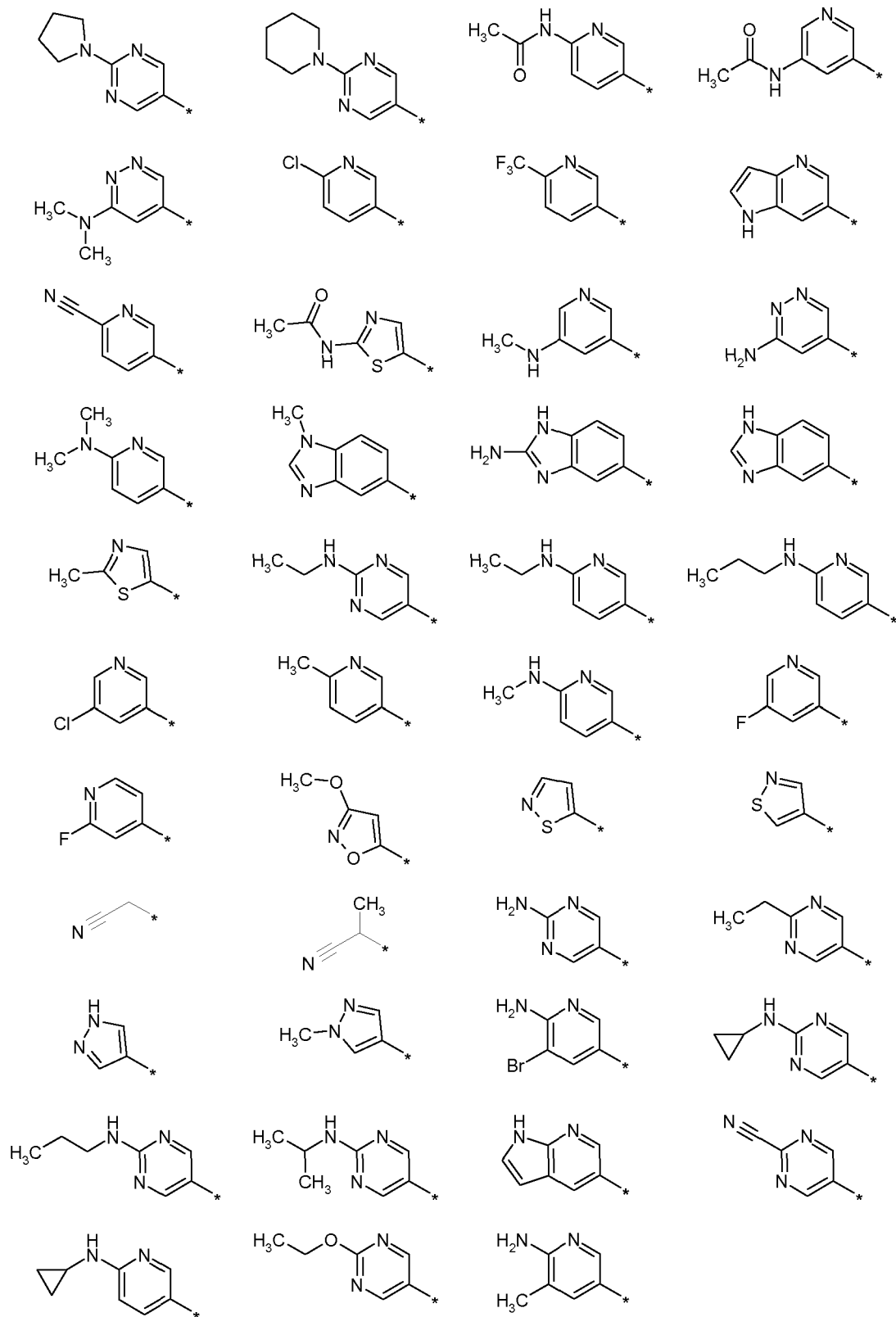
15

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

26. Verbindungen der allgemeinen Formel **1c** gemäß Anspruch 23, in denen

20 **R¹** eine Gruppe ausgewählt aus





R² H oder CH₃,

R⁵ H oder CH₃,

5 **R⁶** H, F, Cl oder Methyl,

R⁷ H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂,

R⁹ F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, -O-C₁₋₄-Alkyl, -S-C₁₋₄-Alkyl,

10

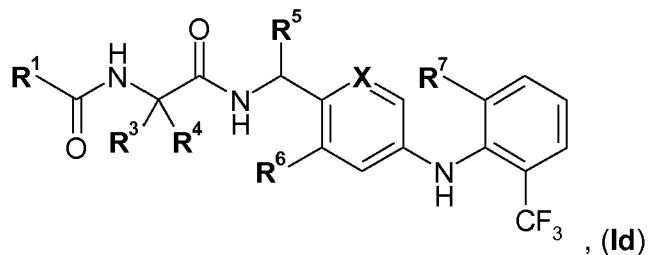
R¹¹ F, Cl, Br, -CN, C₁₋₄-Alkyl, CF₃, CHF₂, und

X CH oder N bedeuten,

15 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

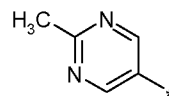
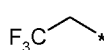
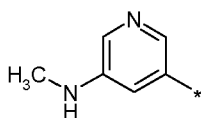
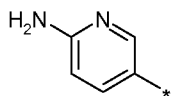
27. Verbindungen der allgemeinen Formel **Id**,

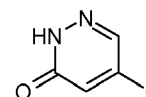
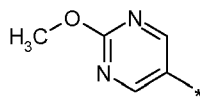
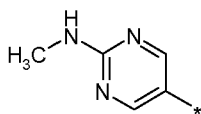
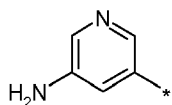
20



in der

25 **R¹** eine Gruppe ausgewählt aus





R³ und **R⁴** zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine C₃₋₆-Cycloalkylengruppe, in der eine -CH₂-Einheit durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

5

R⁵ H oder CH₃,

R⁶ Cl oder CH₃,

10

R⁷ H oder F,

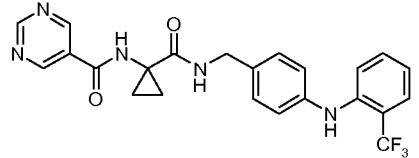
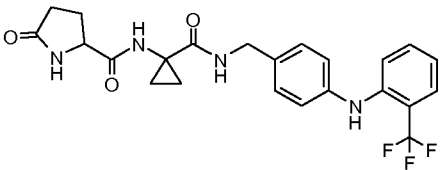
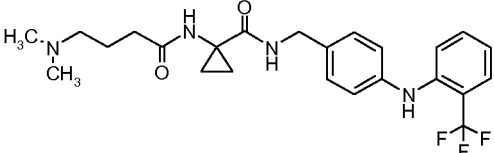
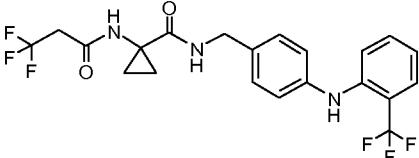
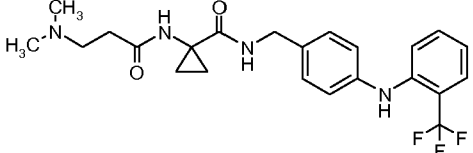
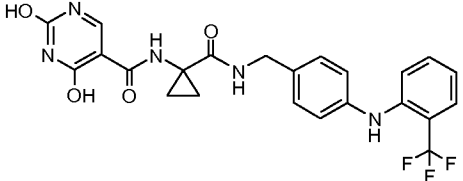
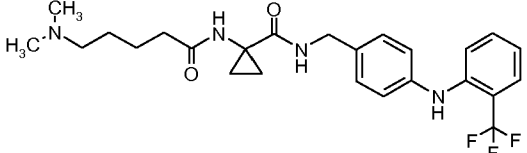
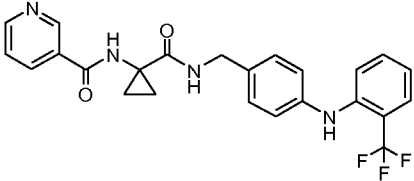
X CH oder N bedeuten,

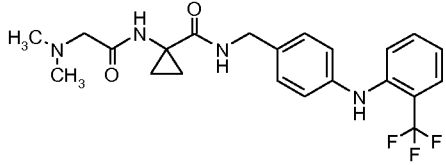
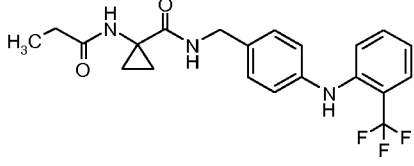
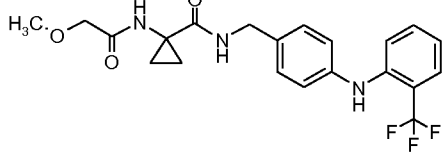
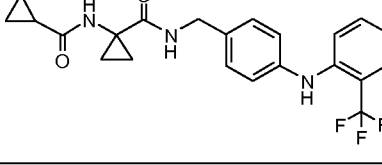
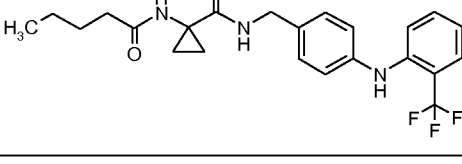
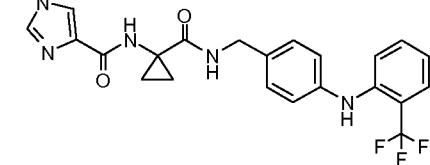
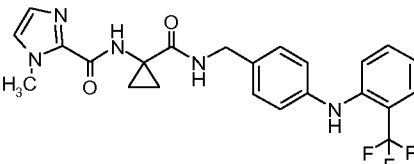
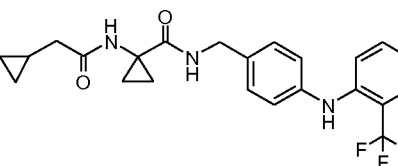
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

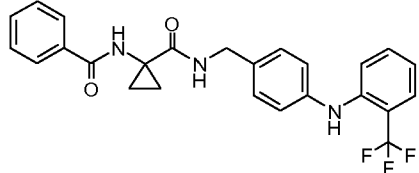
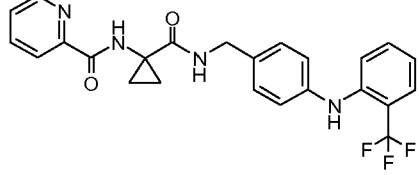
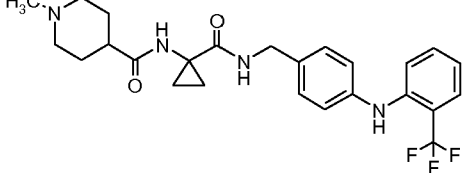
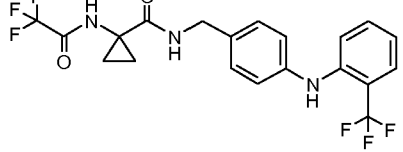
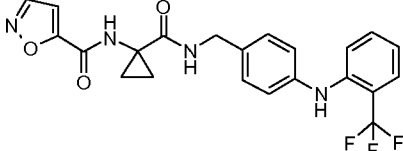
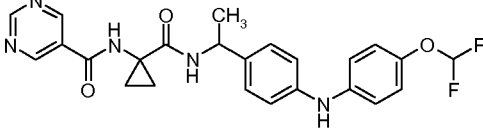
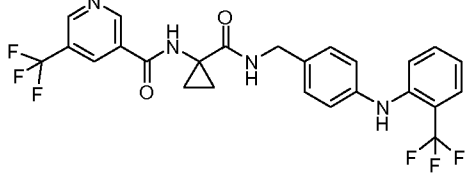
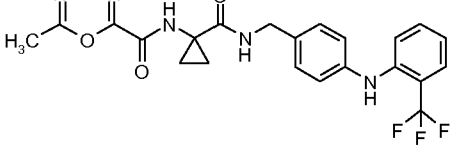
15

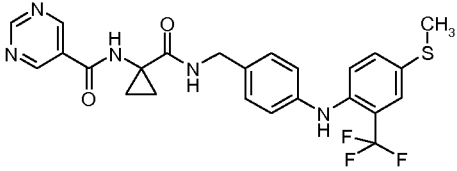
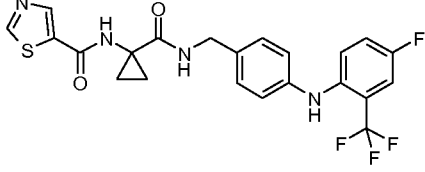
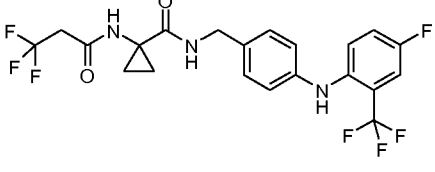
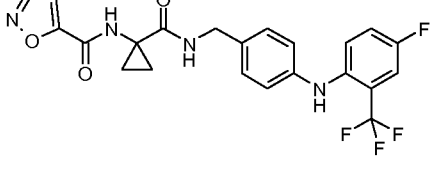
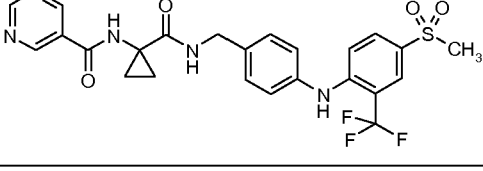
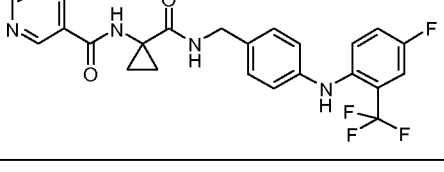
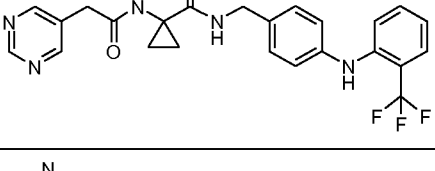
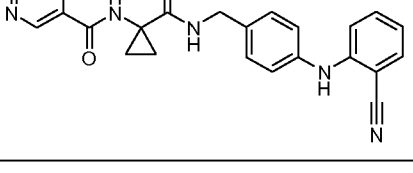
28. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

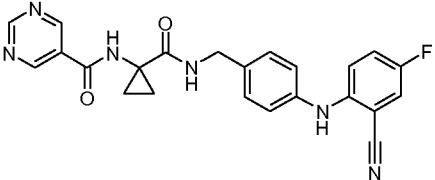
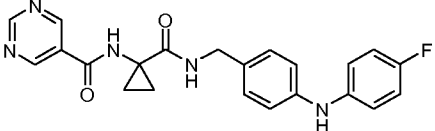
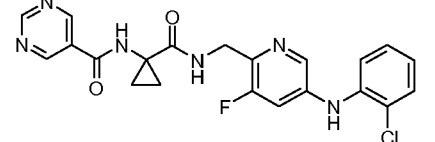
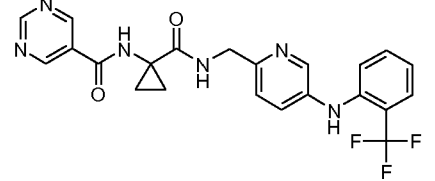
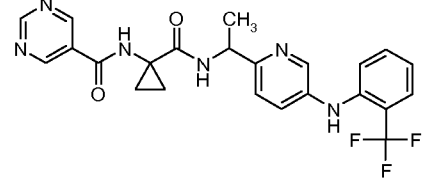
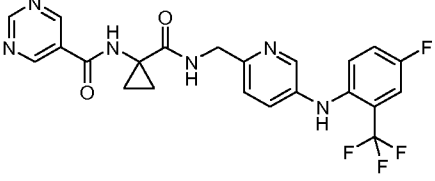
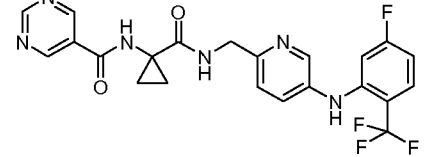
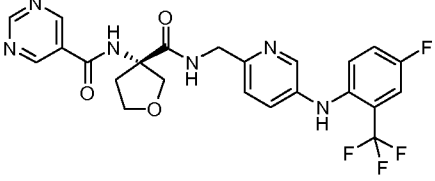
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	

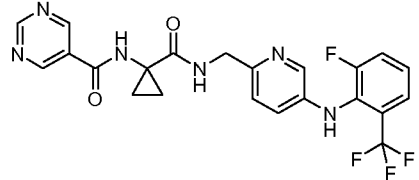
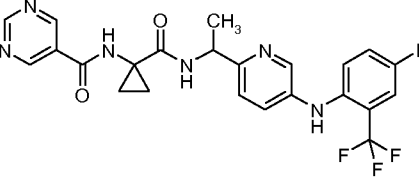
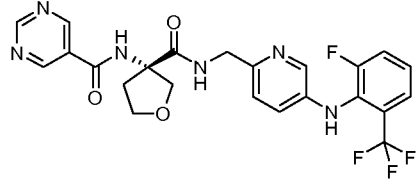
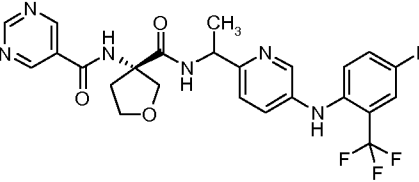
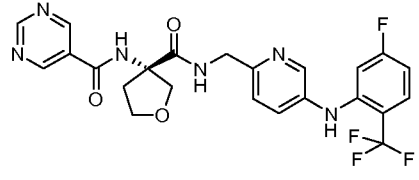
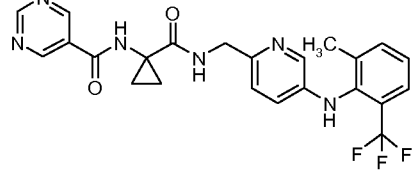
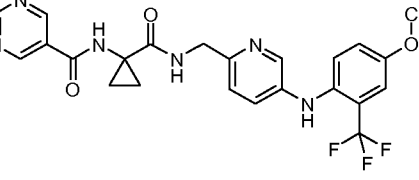
Nr.	Struktur
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

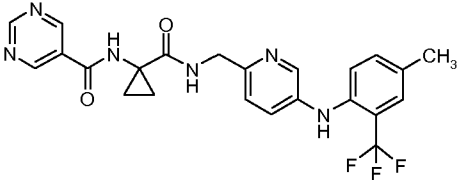
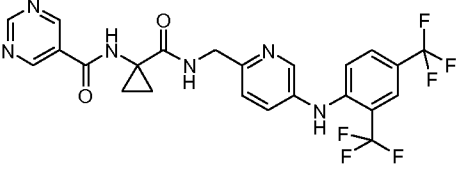
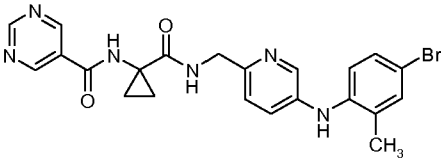
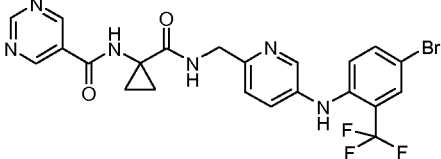
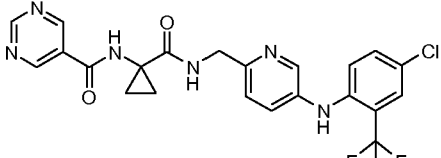
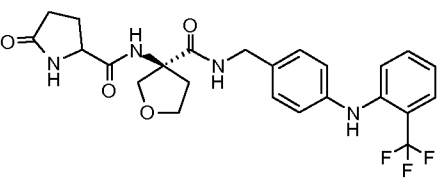
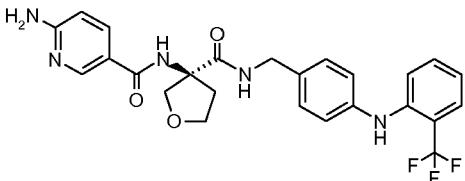
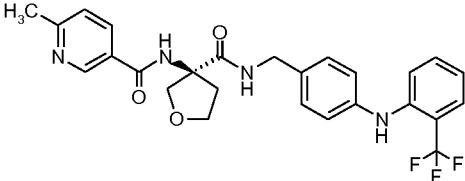
Nr.	Struktur
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	

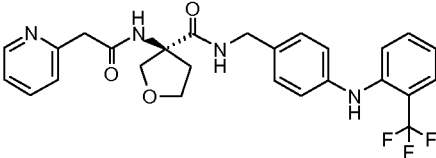
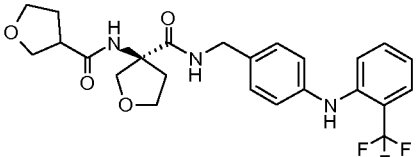
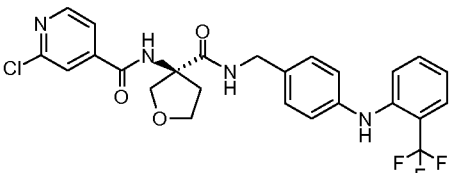
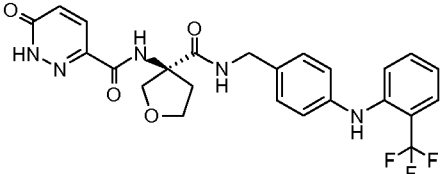
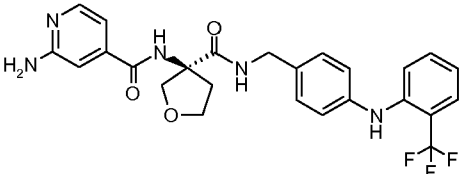
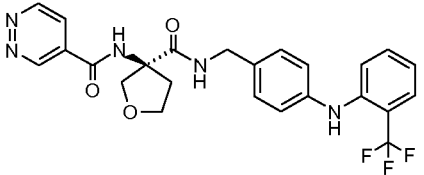
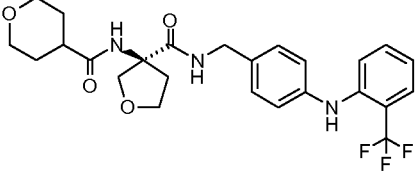
Nr.	Struktur
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	

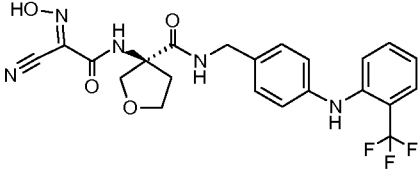
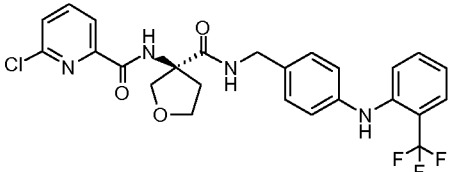
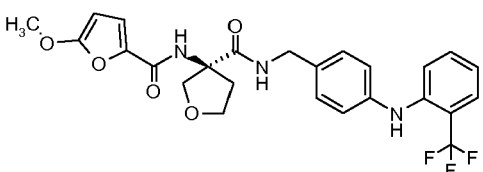
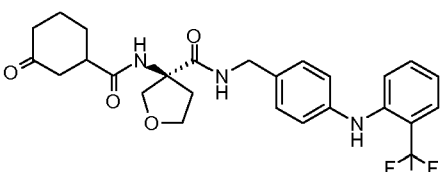
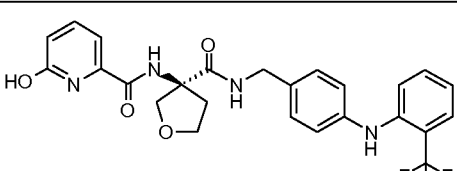
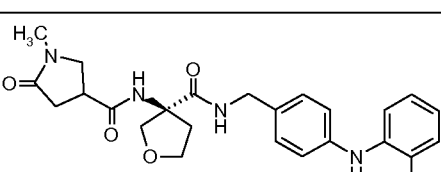
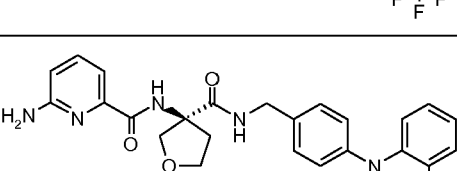
Nr.	Struktur
(28)	 <chem>CC1=CC=C(NC1=CC=C(C(F)(F)F)NSC2CC2C(=O)NC3=CC=NC=C3)CC4=CC=CC=C4NC(=O)C5=CC=CC=N5</chem>
(29)	 <chem>Fc1cc(ccc1NC2=CC=CC=C2NC(=O)C3CC3C(=O)NC4=CC=CS4)C(F)(F)F</chem>
(30)	 <chem>Fc1cc(ccc1NC2=CC=CC=C2NC(=O)C3CC3C(=O)NC(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
(31)	 <chem>Fc1cc(ccc1NC2=CC=CC=C2NC(=O)C3CC3C(=O)NC4=CC=CN4O4)C(F)(F)F</chem>
(32)	 <chem>CC1=CC=C(NC1=CC=C(C(F)(F)F)S(=O)(=O)C2=CC=CC=C2)CC3=CC=CC=C3NC(=O)C4CC4C(=O)NC5=CC=CC=N5</chem>
(33)	 <chem>Fc1cc(ccc1NC2=CC=CC=C2NC(=O)C3CC3C(=O)NC4=CC=CC=N4)C(F)(F)F</chem>
(34)	 <chem>C1=CC=C(NC1=CC=C(C(F)(F)F)C2=CC=CC=C2)CC3=CC=CC=C3NC(=O)C4CC4C(=O)NC5=CC=CC=N5</chem>
(35)	 <chem>N#Cc1ccccc1NC2=CC=CC=C2NC(=O)C3CC3C(=O)NC4=CC=CC=N4</chem>

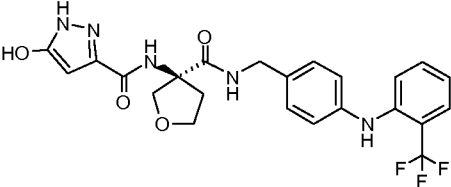
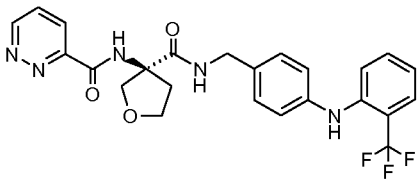
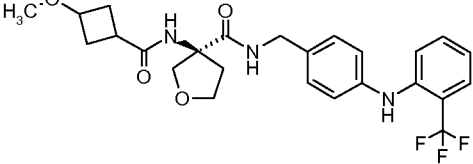
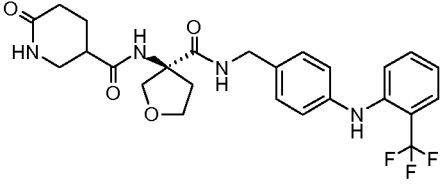
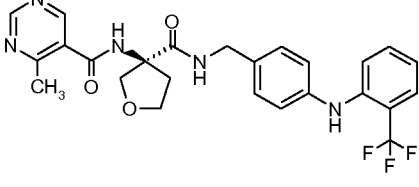
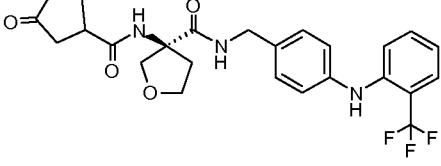
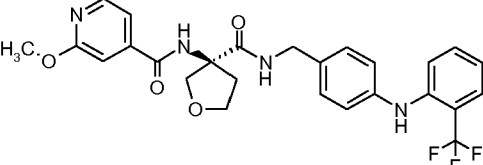
Nr.	Struktur
(36)	 <chem>N#Cc1cc(F)ccc1Nc2ccc(CNC(=O)C3CC3NC(=O)c4ccncc4)cc2</chem>
(37)	 <chem>Fc1ccc(Nc2ccc(CNC(=O)C3CC3NC(=O)c4ccncc4)cc2)cc1</chem>
(38)	 <chem>Clc1ccc(Nc2cc(F)nc(CNC(=O)C3CC3NC(=O)c4ccncc4)c2)cc1</chem>
(39)	 <chem>Cc1ccc(Nc2ccncc(CNC(=O)C3CC3NC(=O)c4ccncc4)c2)cc1C(F)(F)F</chem>
(40)	 <chem>Cc1ccc(Nc2ccncc(CNC(=O)C3CC3NC(=O)c4ccncc4)c2)cc1C(F)(F)F</chem>
(41)	 <chem>Fc1ccc(Nc2ccncc(CNC(=O)C3CC3NC(=O)c4ccncc4)c2)cc1C(F)(F)F</chem>
(42)	 <chem>Fc1ccc(Nc2ccncc(CNC(=O)C3CC3NC(=O)c4ccncc4)c2)cc1C(F)(F)F</chem>
(43)	 <chem>Fc1ccc(Nc2ccncc(CNC(=O)[C@H]3CCOC3NC(=O)c4ccncc4)c2)cc1C(F)(F)F</chem>

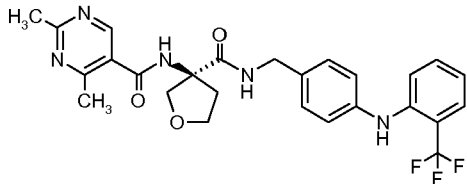
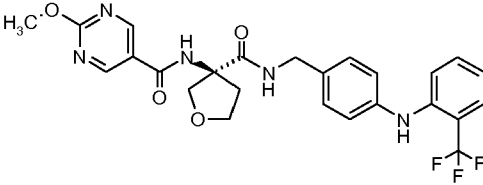
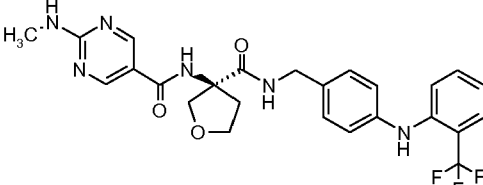
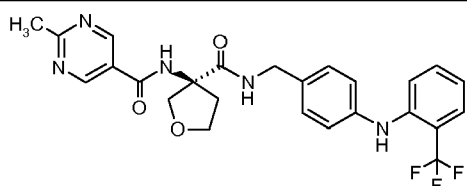
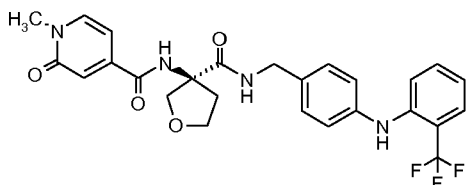
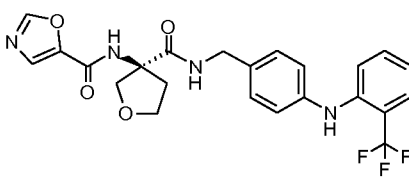
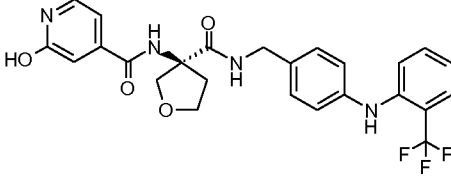
Nr.	Struktur
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	

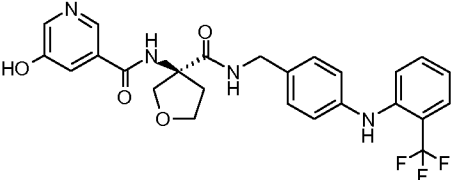
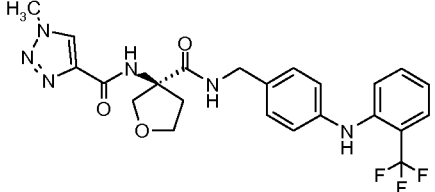
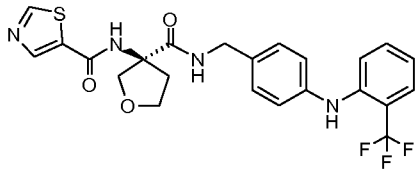
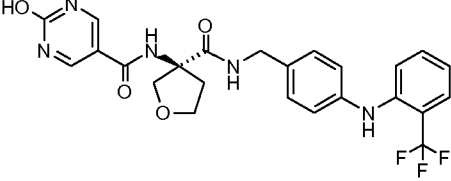
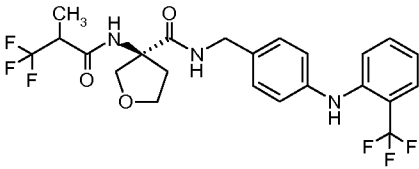
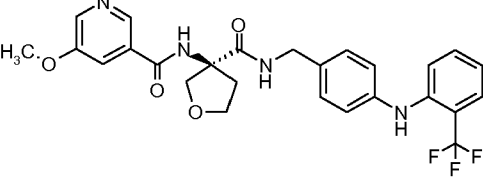
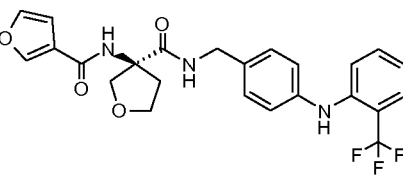
Nr.	Struktur
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	

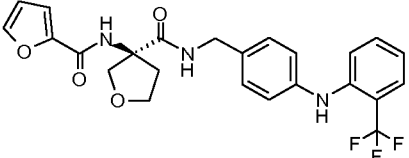
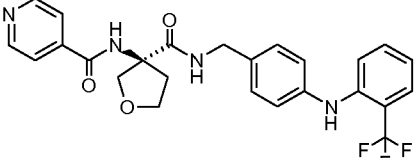
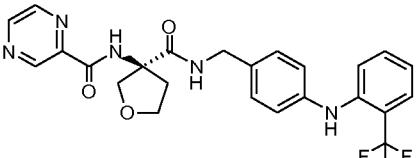
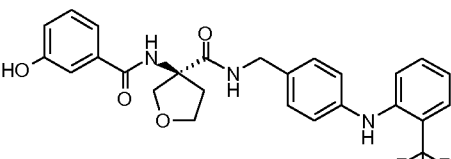
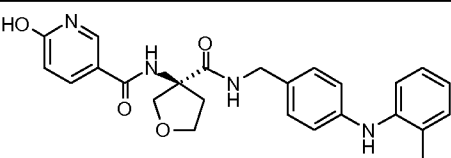
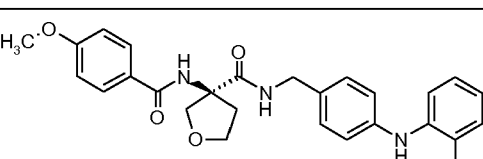
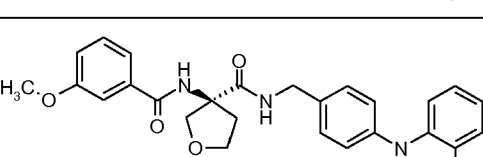
Nr.	Struktur
(59)	 <chem>O=C1N[C@H]2C[C@@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)[C@H](C(=O)NCCc5ccncc5)C2O1</chem>
(60)	 <chem>O=C1N[C@H]2C[C@@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)[C@H](C(=O)NCC5=CC(=O)C=C[C@H]5O)C2O1</chem>
(61)	 <chem>O=C1N[C@H]2C[C@@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)[C@H](C(=O)NCC5=CC(=C(C=C5)N)C=C(Cl))C2O1</chem>
(62)	 <chem>O=C1N[C@H]2C[C@@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)[C@H](C(=O)NCC5=CC(=O)C=C[C@H]5O)C2O1</chem>
(63)	 <chem>O=C1N[C@H]2C[C@@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)[C@H](C(=O)NCC5=CC(=C(C=C5)N)C=N)C2O1</chem>
(64)	 <chem>O=C1N[C@H]2C[C@@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)[C@H](C(=O)NCC5=CC(=[N+]=[N-])C=C5)C2O1</chem>
(65)	 <chem>O=C1N[C@H]2C[C@@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)[C@H](C(=O)NCC5=CC(=O)C=C[C@H]5O)C2O1</chem>

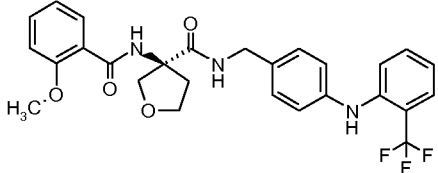
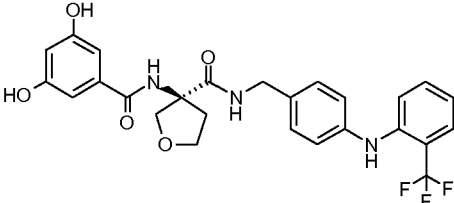
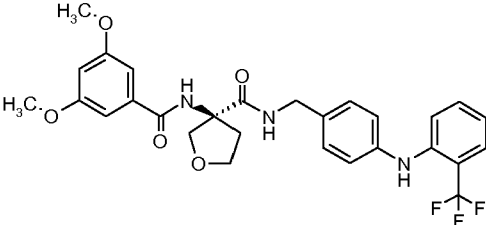
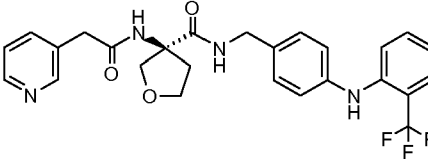
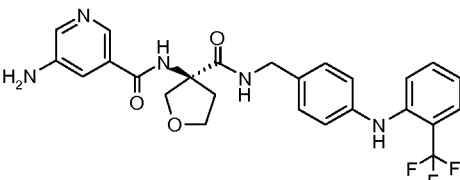
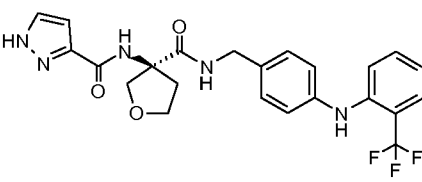
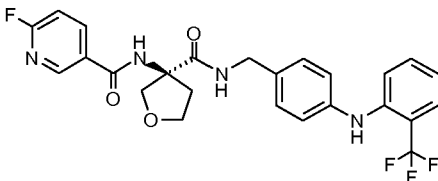
Nr.	Struktur
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	

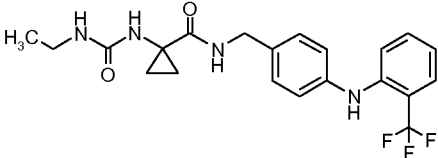
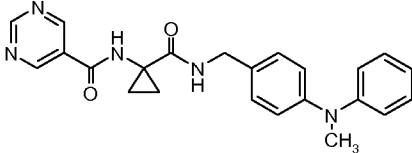
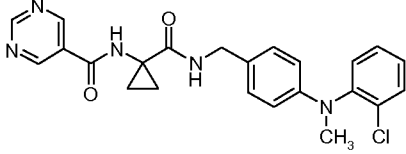
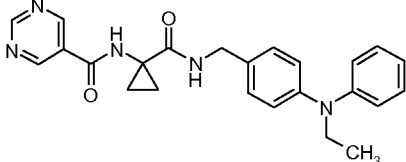
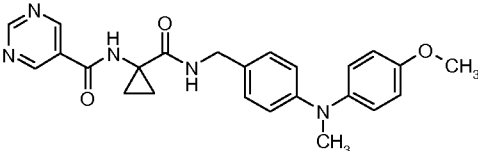
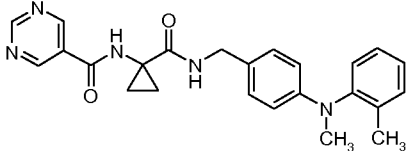
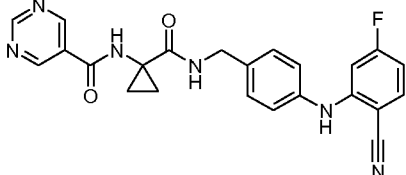
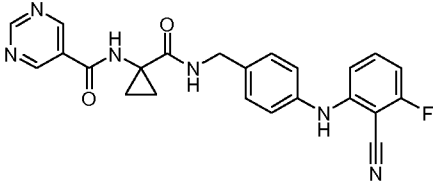
Nr.	Struktur
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	

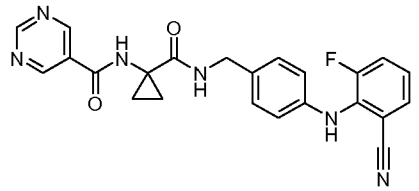
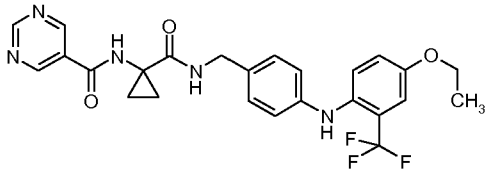
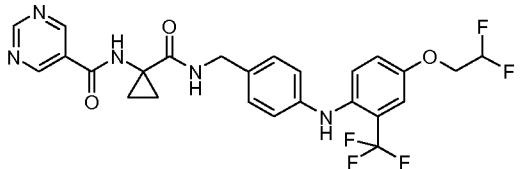
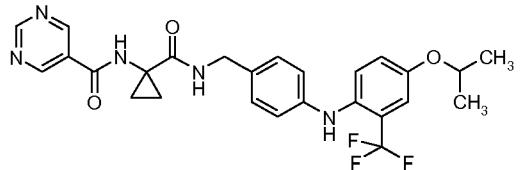
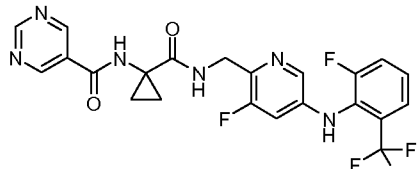
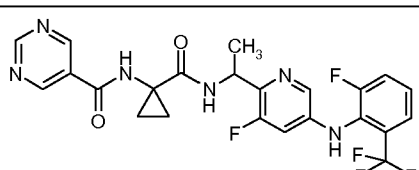
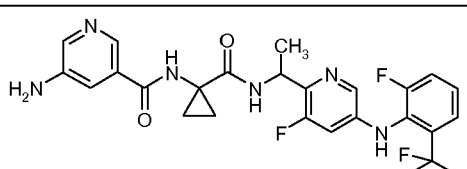
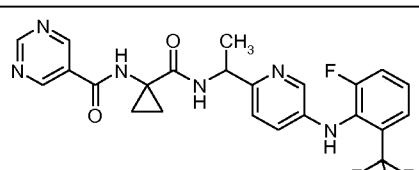
Nr.	Struktur
(80)	 <chem>Cc1nc(C)c(C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)c1</chem>
(81)	 <chem>COC1=CC=CC=C1N=C(C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)C=N</chem>
(82)	 <chem>CN1=CC=CC=C1N=C(C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)C=N</chem>
(83)	 <chem>Cc1nc(C)c(C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)c1</chem>
(84)	 <chem>Cc1cc(C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)cc(=O)n1</chem>
(85)	 <chem>c1cc(C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)nn1</chem>
(86)	 <chem>Oc1cc(C(=O)N[C@H]2CCOC2C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)ccn1</chem>

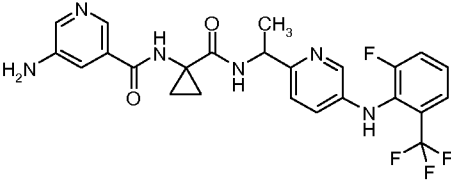
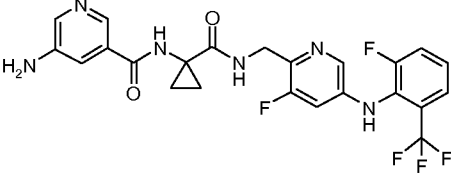
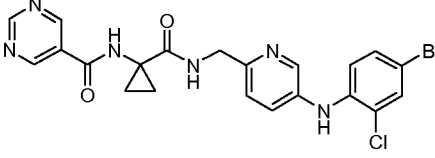
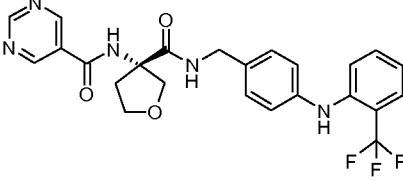
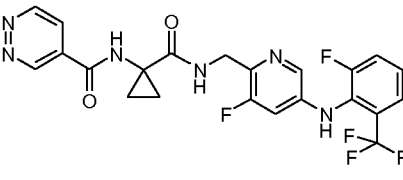
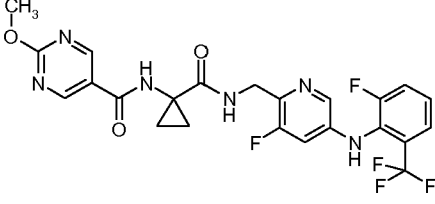
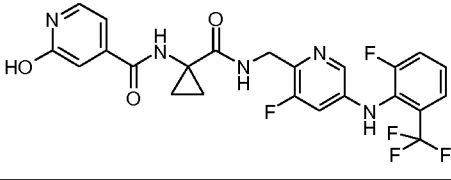
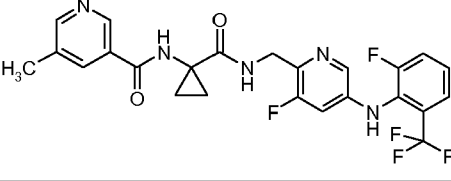
Nr.	Struktur
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	

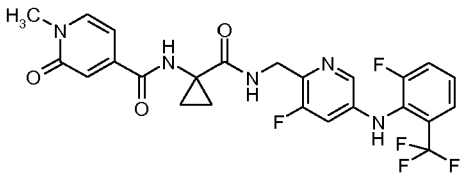
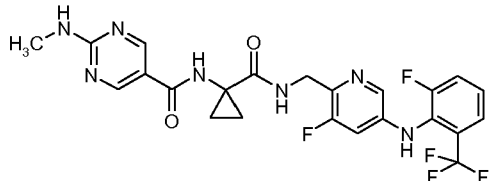
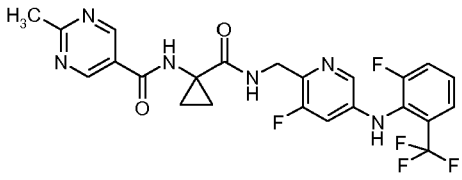
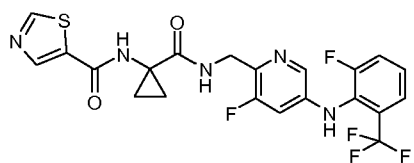
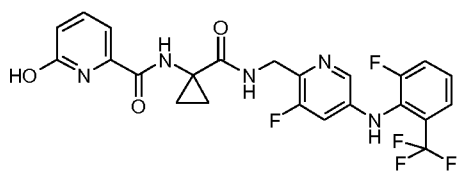
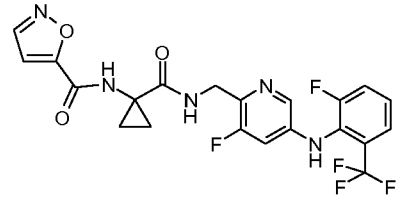
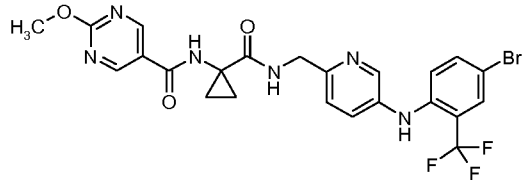
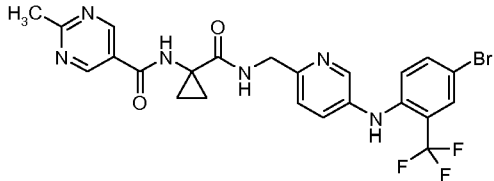
Nr.	Struktur
(94)	 <chem>O=C1N(C(=O)NCCc2ccc(Nc3ccccc3C(F)(F)F)cc2)C2CCOC12c3ccoc3</chem>
(95)	 <chem>O=C1N(C(=O)NCCc2ccc(Nc3ccccc3C(F)(F)F)cc2)C2CCOC12c3ccncc3</chem>
(96)	 <chem>O=C1N(C(=O)NCCc2ccc(Nc3ccccc3C(F)(F)F)cc2)C2CCOC12c3ccncn3</chem>
(97)	 <chem>O=C1N(C(=O)NCCc2ccc(Nc3ccccc3C(F)(F)F)cc2)C2CCOC12c3ccc(O)cc3</chem>
(98)	 <chem>O=C1N(C(=O)NCCc2ccc(Nc3ccccc3C(F)(F)F)cc2)C2CCOC12c3cc(O)cncc3</chem>
(99)	 <chem>O=C1N(C(=O)NCCc2ccc(Nc3ccccc3C(F)(F)F)cc2)C2CCOC12c3ccc(OC)cc3</chem>
(100)	 <chem>O=C1N(C(=O)NCCc2ccc(Nc3ccccc3C(F)(F)F)cc2)C2CCOC12c3cccc(OC)c3</chem>

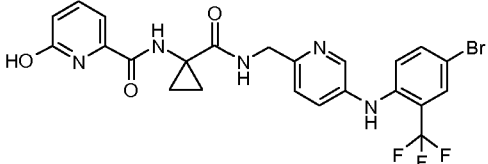
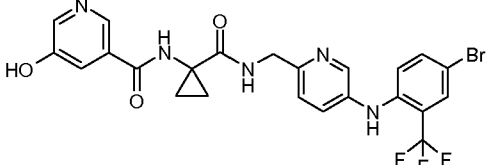
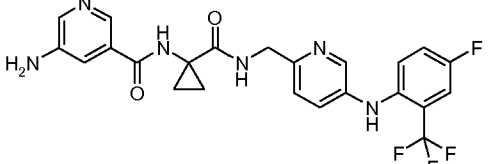
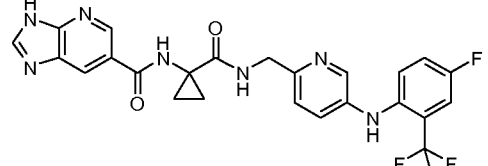
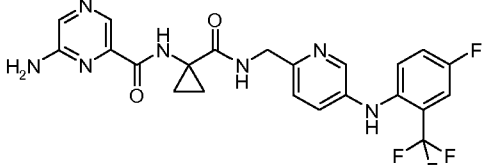
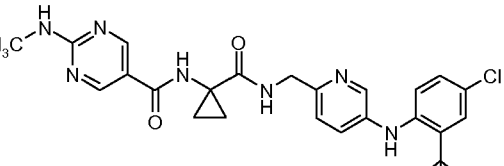
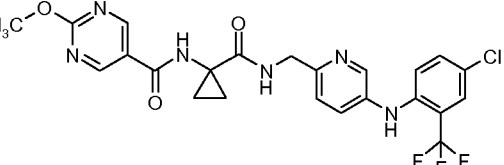
Nr.	Struktur
(101)	 <chem>COc1ccccc1C(=O)N[C@H]2C[C@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)O2</chem>
(102)	 <chem>Oc1cc(O)ccc1C(=O)N[C@H]2C[C@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)O2</chem>
(103)	 <chem>COc1cc(OC)ccc1C(=O)N[C@H]2C[C@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)O2</chem>
(104)	 <chem>c1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2C[C@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)O2c5ccncc5</chem>
(105)	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2C[C@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)O2</chem>
(106)	 <chem>c1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2C[C@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)O2c5c[nH]cn5</chem>
(107)	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2C[C@H](C(=O)NCCc3ccc(Nc4ccccc4C(F)(F)F)cc3)O2</chem>

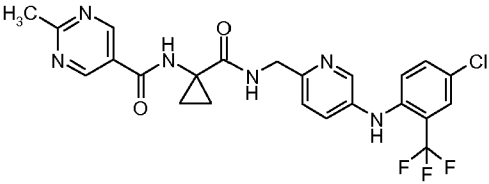
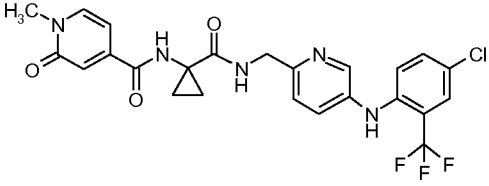
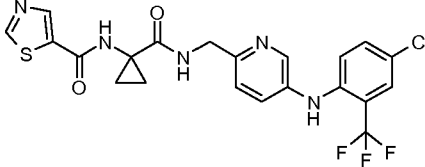
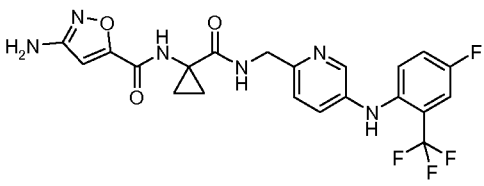
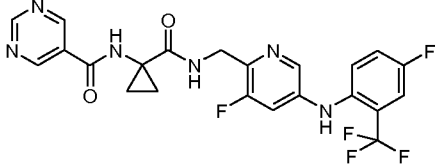
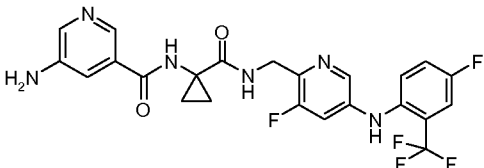
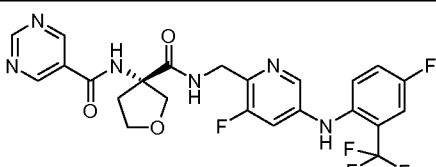
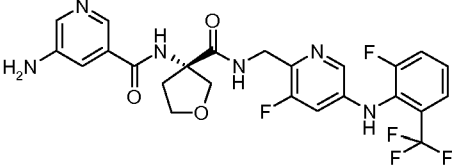
Nr.	Struktur
(108)	 <chem>CCNC(=O)N1CC1C(=O)NCc2ccc(Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3)cc2</chem>
(109)	 <chem>CN(C1=CC=C(C=C1)N1CC1C(=O)NC(=O)Nc2ccncc2)Cc3ccc(NC4=CC=CC=C4)cc3</chem>
(110)	 <chem>CN(C1=CC=C(C=C1)N1CC1C(=O)NC(=O)Nc2ccncc2)Cc3ccc(NC4=CC=C(Cl)C=C4)cc3</chem>
(111)	 <chem>CCN(C1=CC=C(C=C1)N1CC1C(=O)NC(=O)Nc2ccncc2)Cc3ccc(NC4=CC=CC=C4)cc3</chem>
(112)	 <chem>CN(C1=CC=C(C=C1)N1CC1C(=O)NC(=O)Nc2ccncc2)Cc3ccc(NC4=CC=C(OC)C=C4)cc3</chem>
(113)	 <chem>CN(C1=CC=C(C=C1)N1CC1C(=O)NC(=O)Nc2ccncc2)Cc3ccc(NC4=CC=C(C)C=C4)cc3</chem>
(114)	 <chem>N#Cc1cc(F)ccc1Nc2ccc(CNC(=O)N1CC1C(=O)NC(=O)Nc3ccncc3)cc2</chem>
(115)	 <chem>N#Cc1cc(F)ccc1Nc2ccc(CNC(=O)N1CC1C(=O)NC(=O)Nc3ccncc3)cc2</chem>

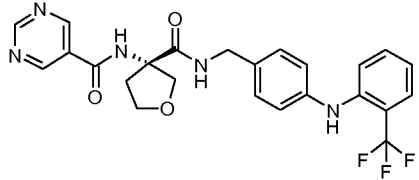
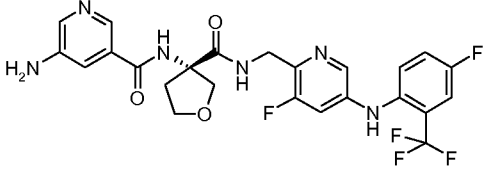
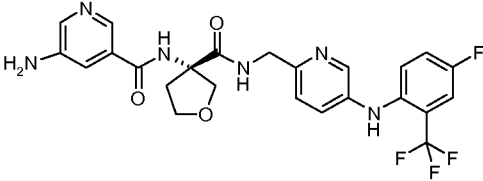
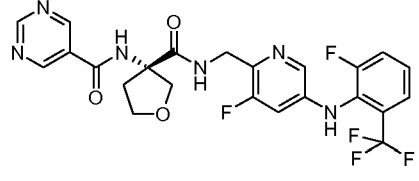
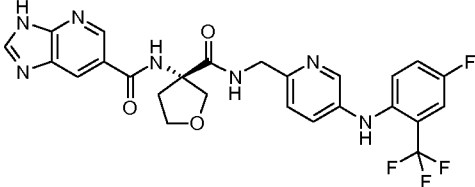
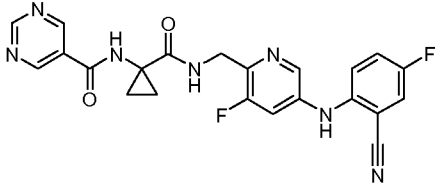
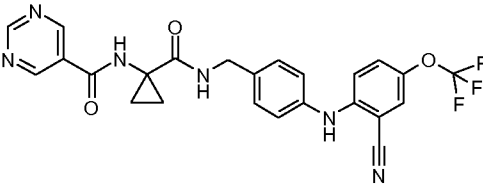
Nr.	Struktur
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

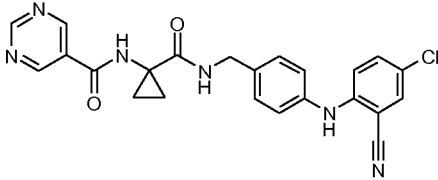
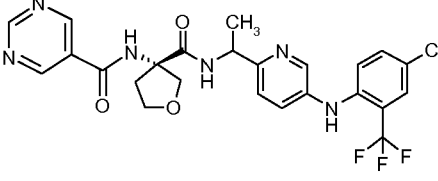
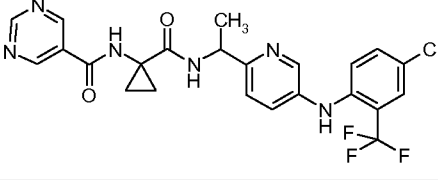
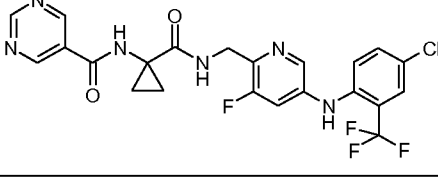
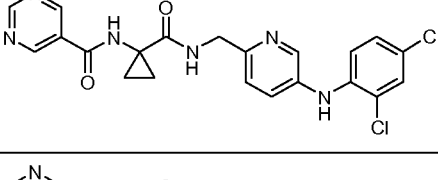
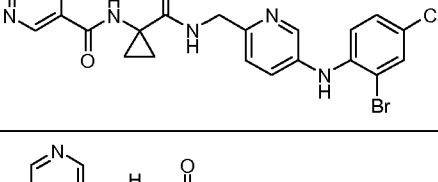
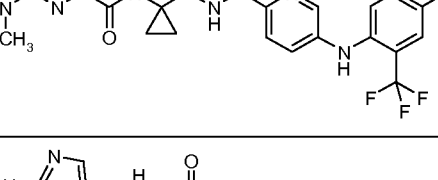
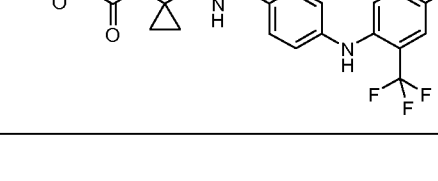
Nr.	Struktur
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	

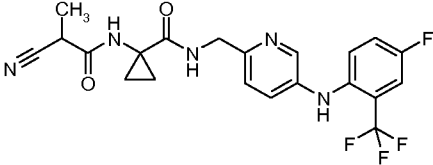
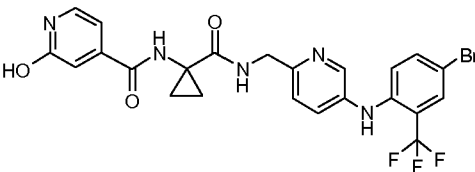
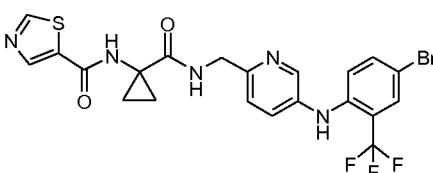
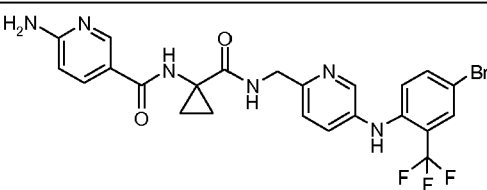
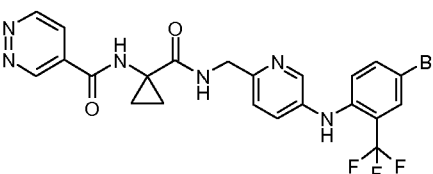
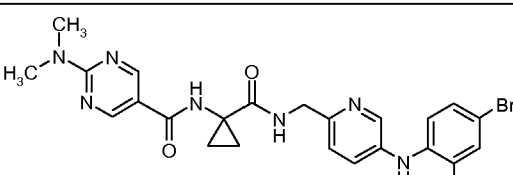
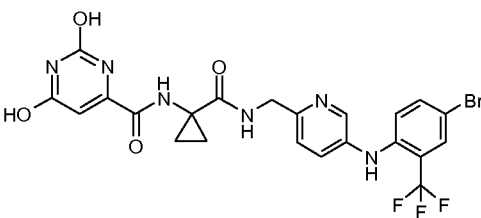
Nr.	Struktur
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	

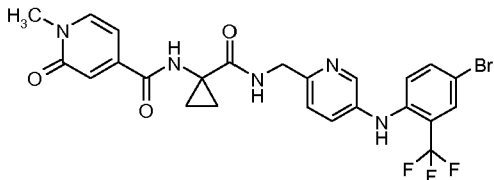
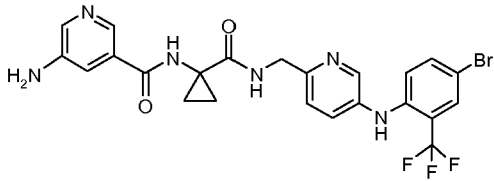
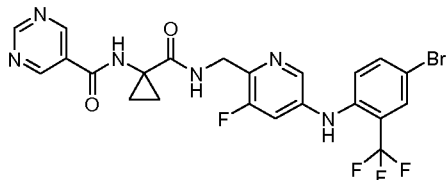
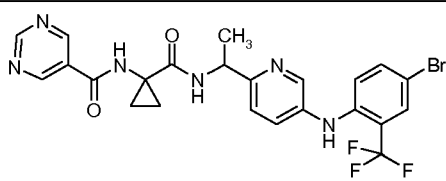
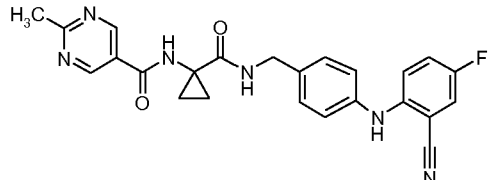
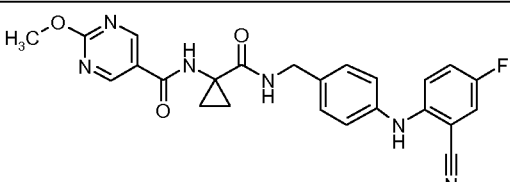
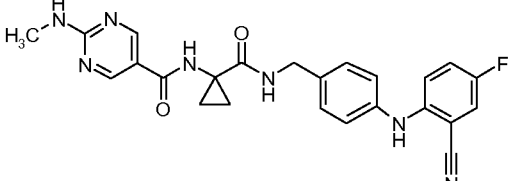
Nr.	Struktur
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	

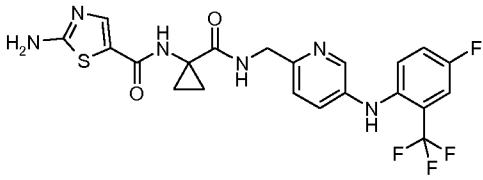
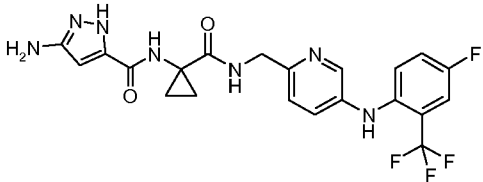
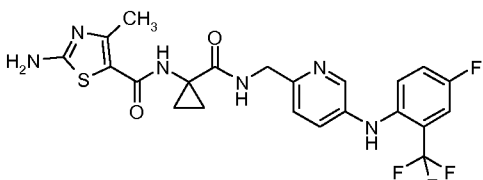
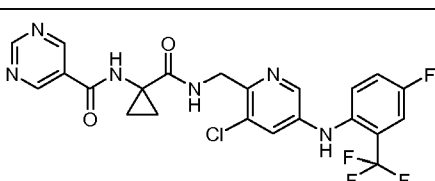
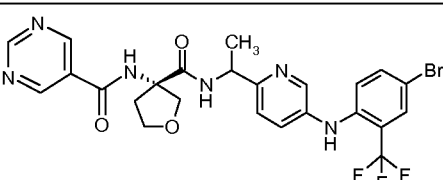
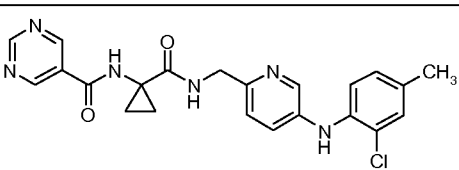
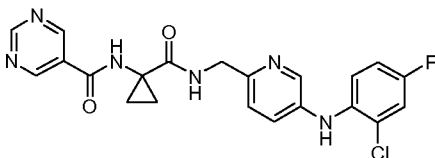
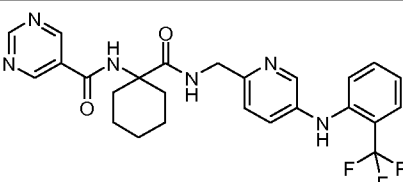
Nr.	Struktur
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	

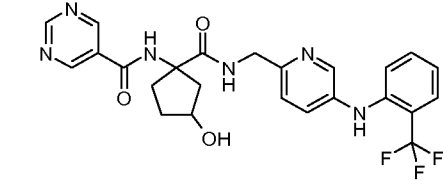
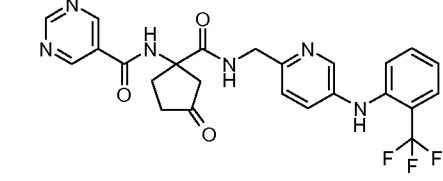
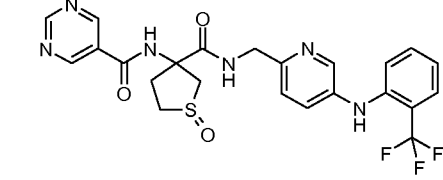
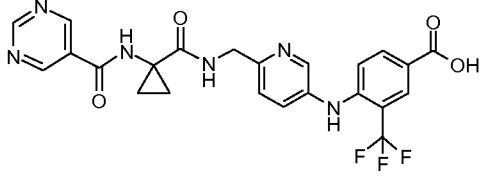
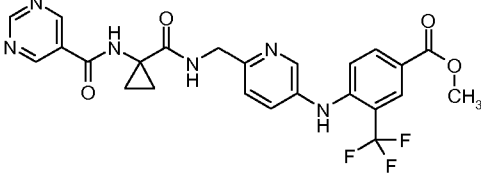
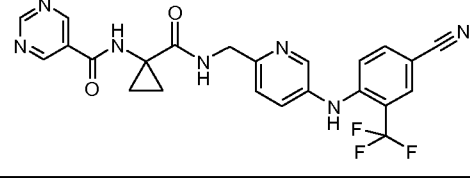
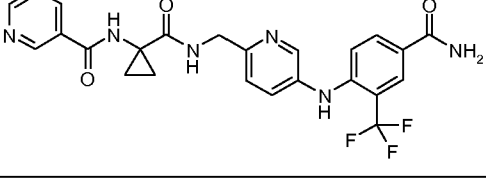
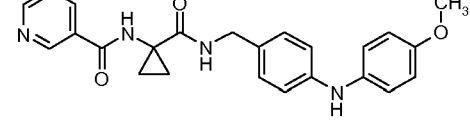
Nr.	Struktur
(155)	
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	

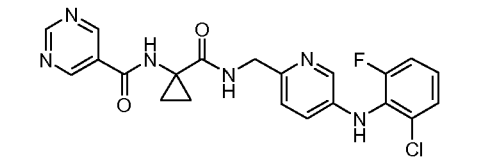
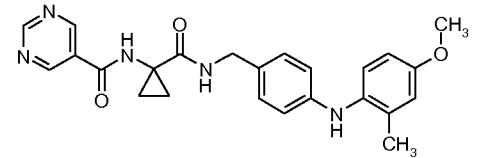
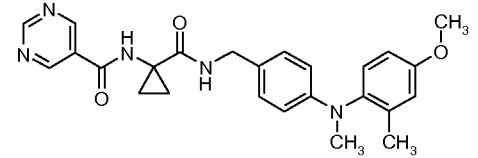
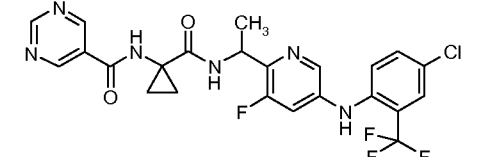
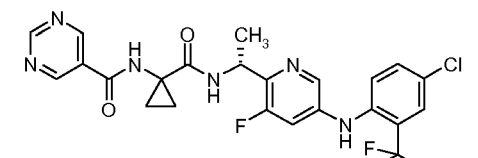
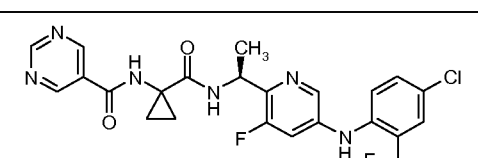
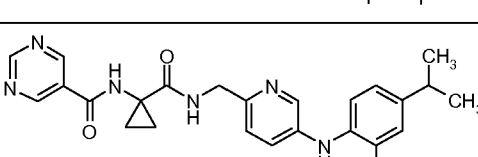
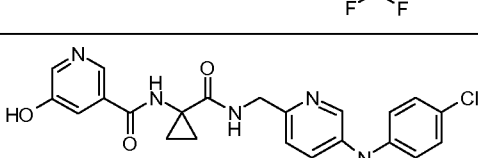
Nr.	Struktur
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	

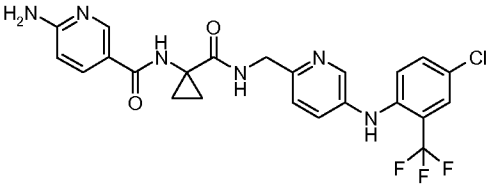
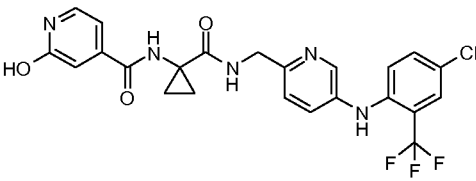
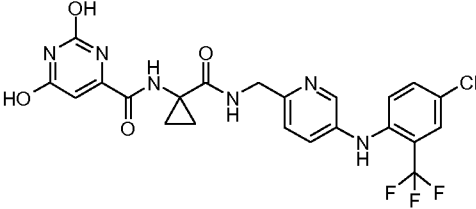
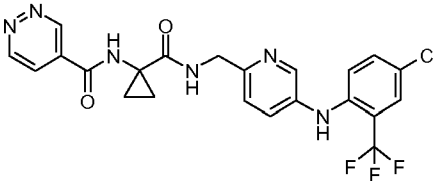
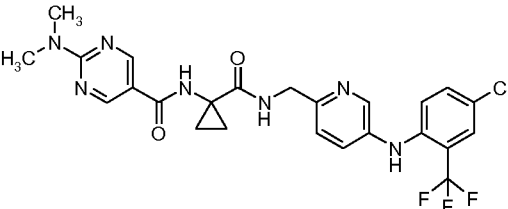
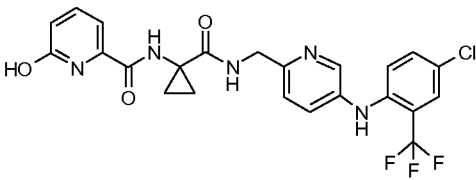
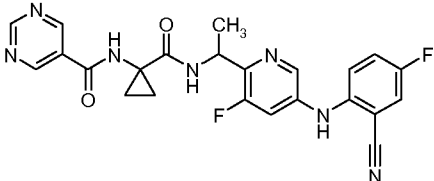
Nr.	Struktur
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	

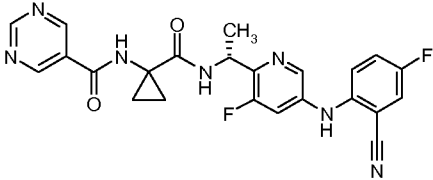
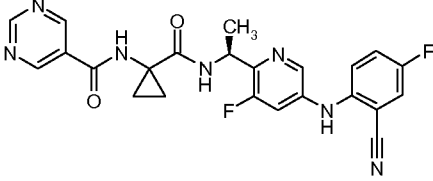
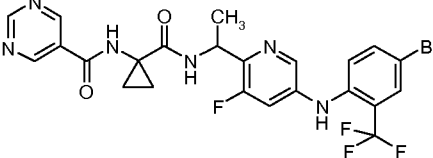
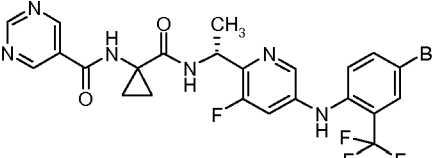
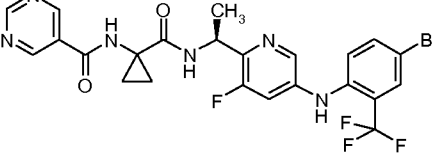
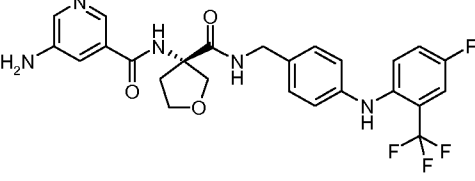
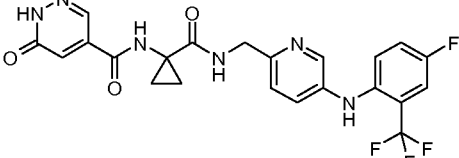
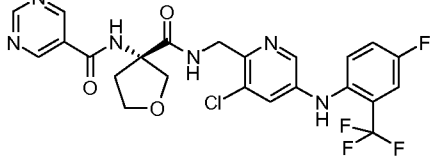
Nr.	Struktur
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	

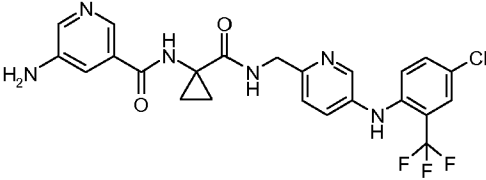
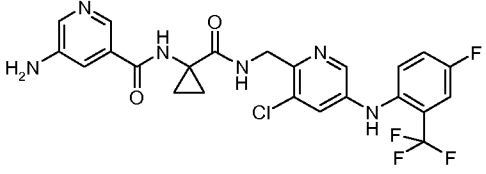
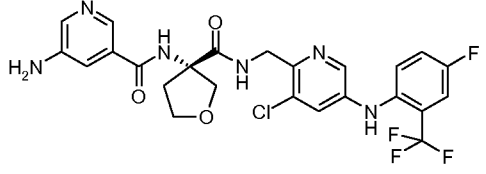
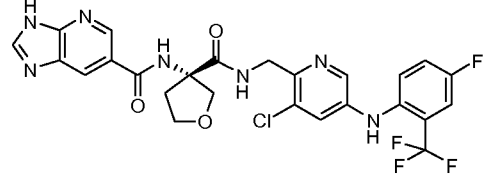
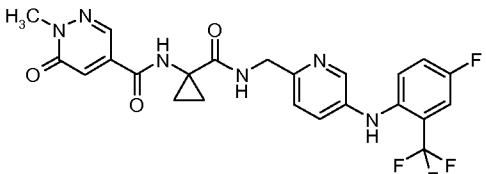
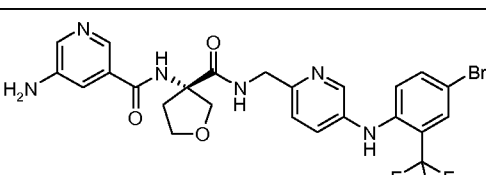
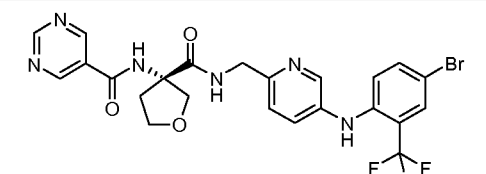
Nr.	Struktur
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	

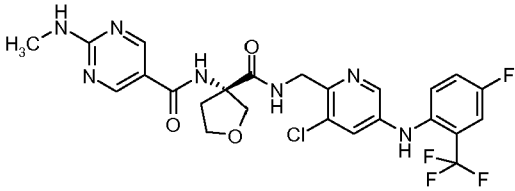
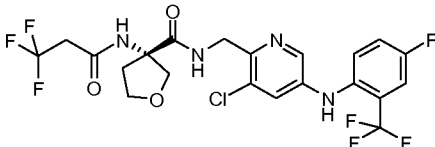
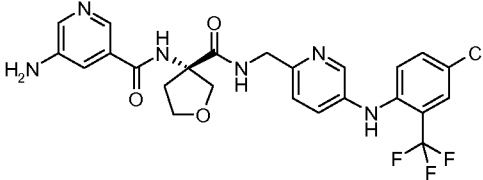
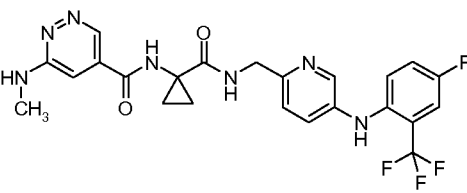
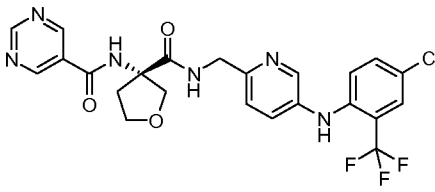
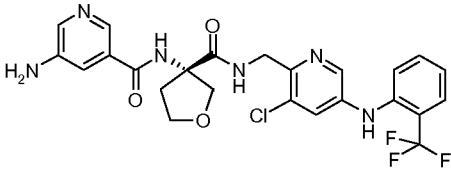
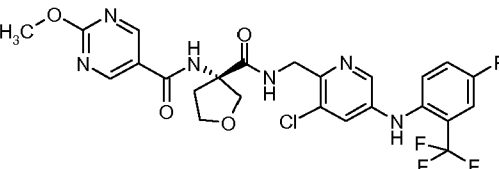
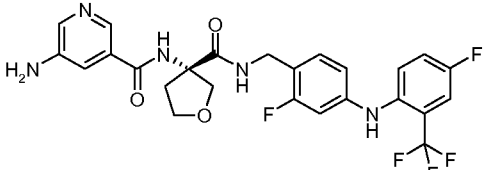
Nr.	Struktur
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	

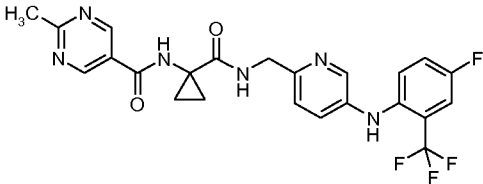
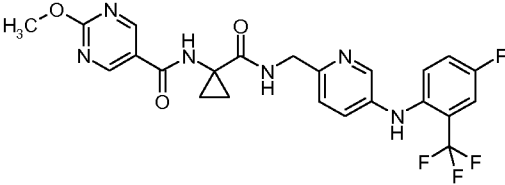
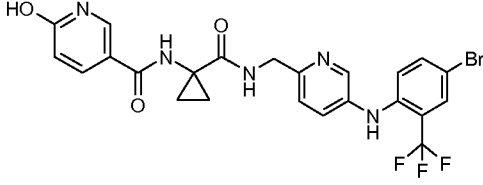
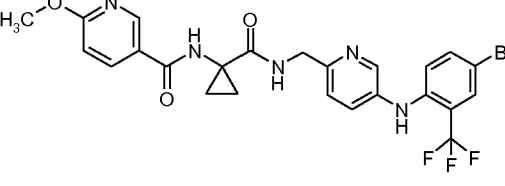
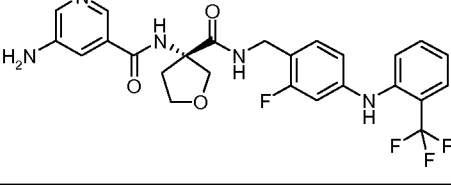
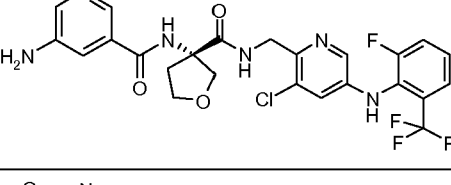
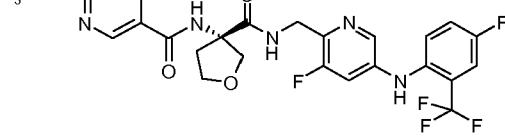
Nr.	Struktur
(200)	 <chem>O=C1C(=O)N1C(=O)Nc2ccncc2C(=O)Nc3cc(F)c(Cl)cc3</chem>
(201)	 <chem>COc1cc(C)ccc1Nc2ccc(CNC(=O)N1C(=O)N1C(=O)Nc3ccncc3)cc2</chem>
(202)	 <chem>COc1cc(C)ccc1N(C)Cc2ccc(CNC(=O)N1C(=O)N1C(=O)Nc3ccncc3)cc2</chem>
(203)	 <chem>CC1=CC=C(C=C1Nc2cc(F)cc(C(F)(F)F)c2)c3ccncc3C(=O)N1C(=O)N1C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(203a)	 <chem>CC1=CC=C(C=C1Nc2cc(F)cc(C(F)(F)F)c2)c3ccncc3C(=O)N1C(=O)N1C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(203b)	 <chem>CC1=CC=C(C=C1Nc2cc(F)cc(C(F)(F)F)c2)c3ccncc3C(=O)N1C(=O)N1C(=O)Nc4ccncc4</chem>
(204)	 <chem>CC(C)c1ccc(Nc2ccc(CNC(=O)N1C(=O)N1C(=O)Nc3ccncc3)cc2)cc1C(F)(F)F</chem>
(205)	 <chem>Oc1ccc(C(=O)N1C(=O)N1C(=O)Nc2ccncc2Nc3ccc(Cl)c(C(F)(F)F)c3)cc1</chem>

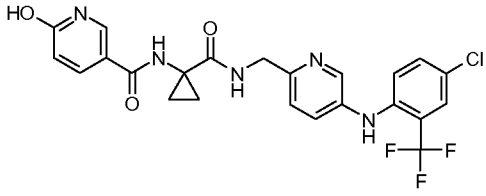
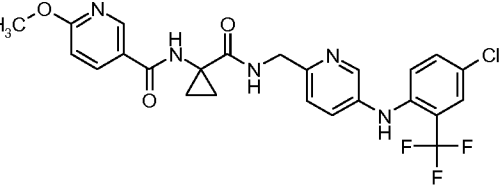
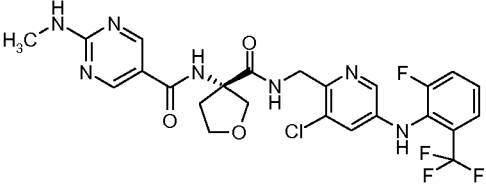
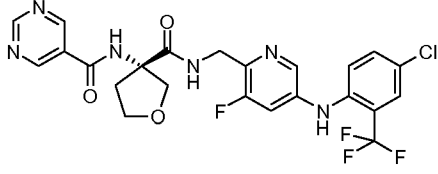
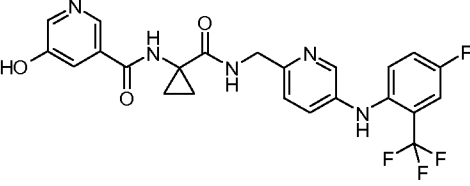
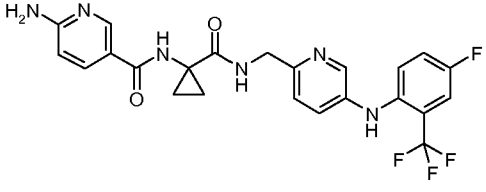
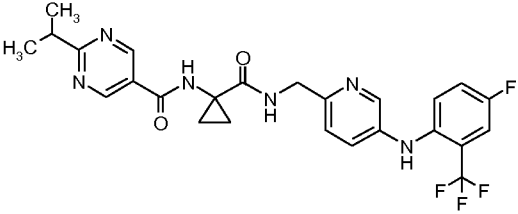
Nr.	Struktur
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	

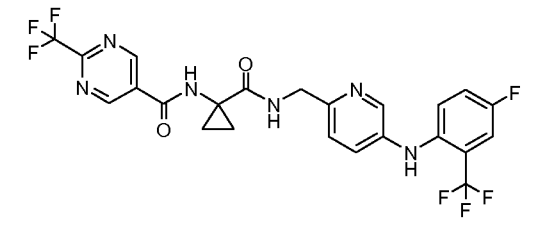
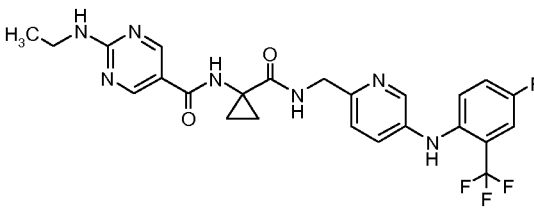
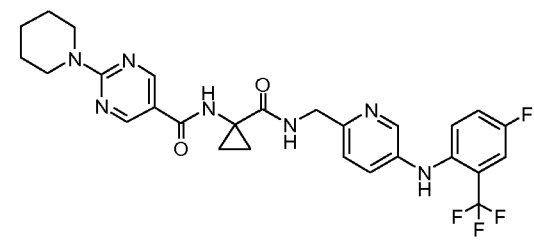
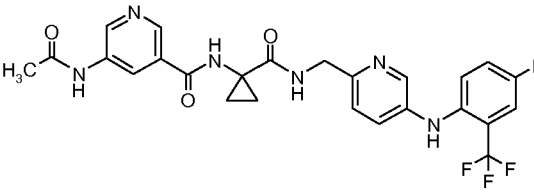
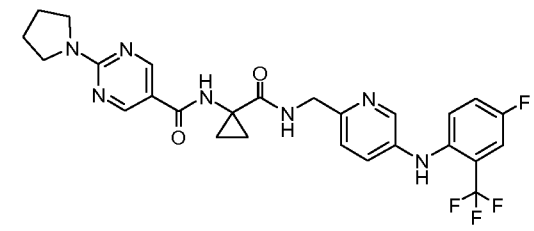
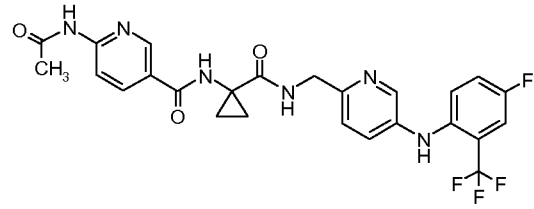
Nr.	Struktur
(212a)	
(212b)	
(213)	
(213a)	
(213b)	
(214)	
(215)	
(216)	

Nr.	Struktur
(217)	
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	

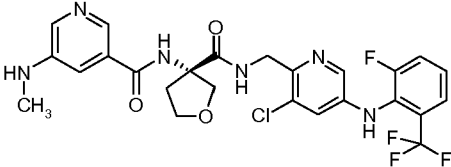
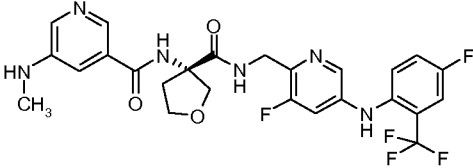
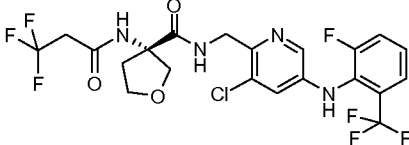
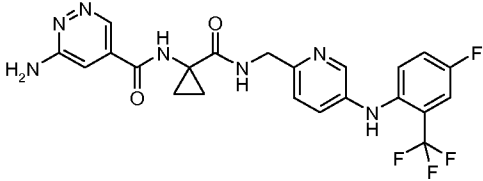
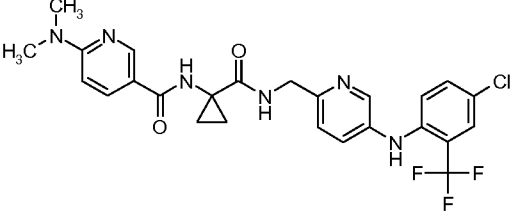
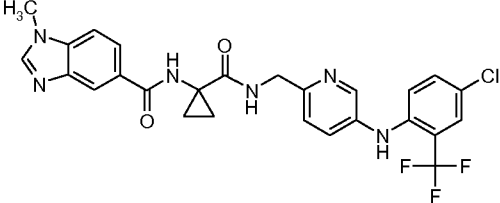
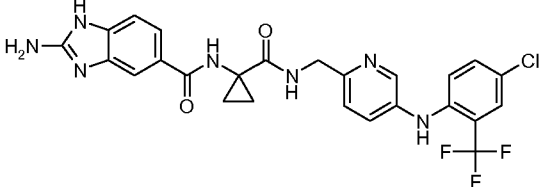
Nr.	Struktur
(224)	
(225)	
(226)	
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	

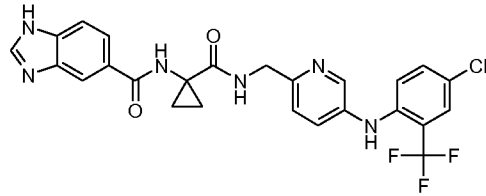
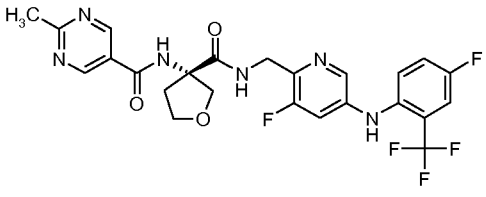
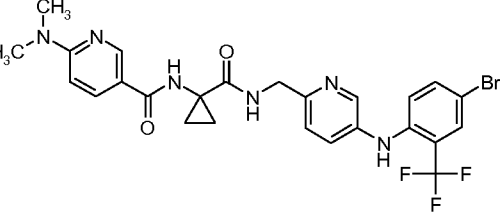
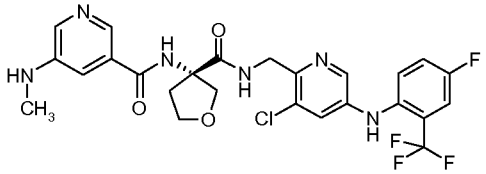
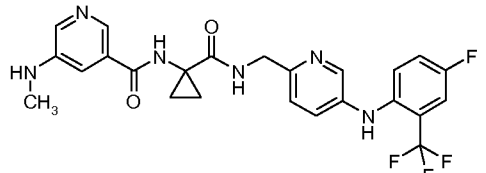
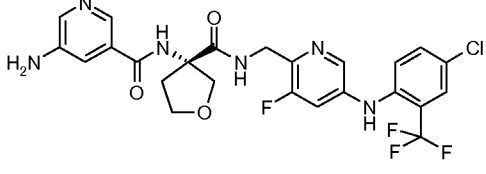
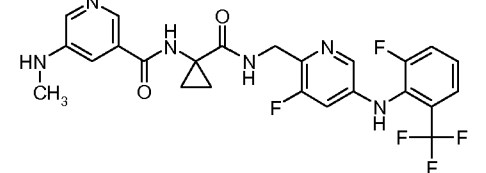
Nr.	Struktur
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	

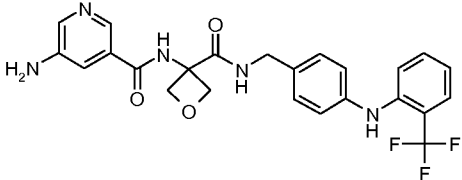
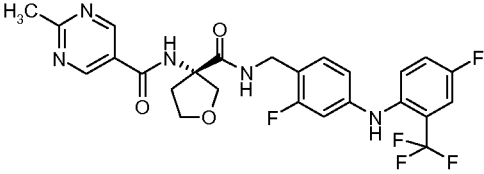
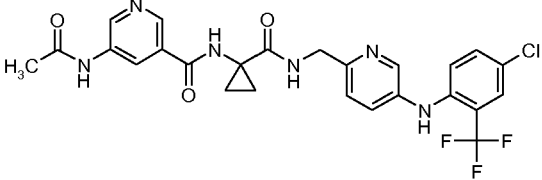
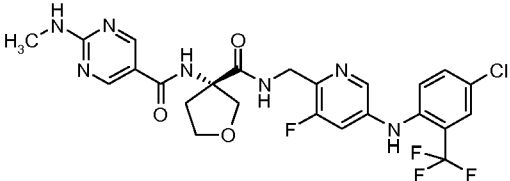
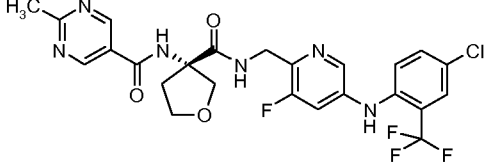
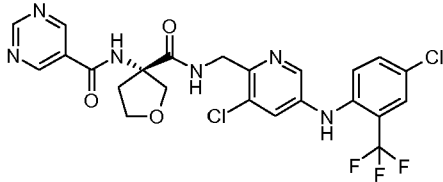
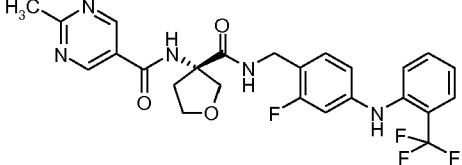
Nr.	Struktur
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	
(244)	
(245)	

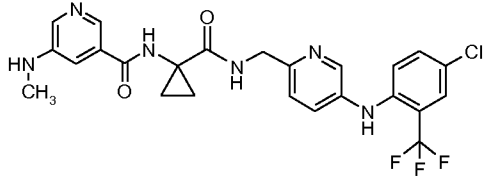
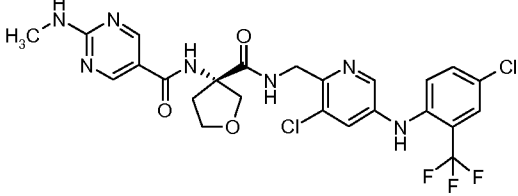
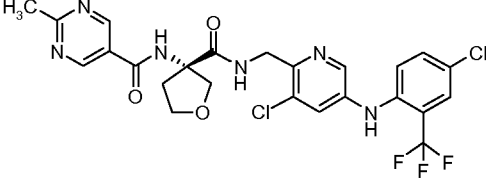
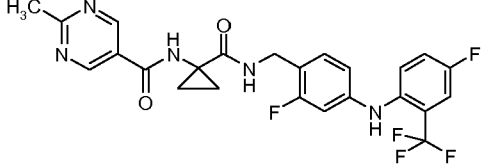
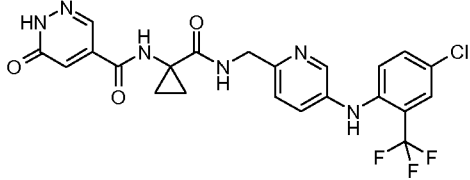
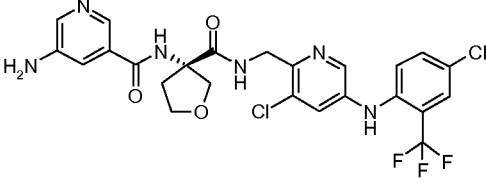
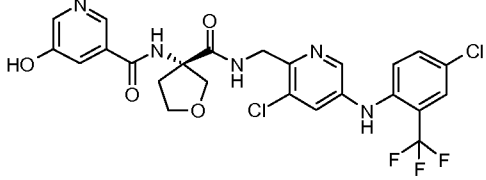
Nr.	Struktur
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	
(250)	
(251)	

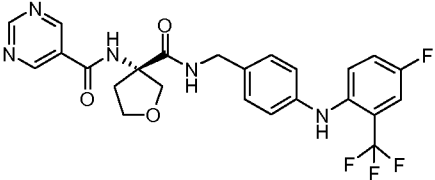
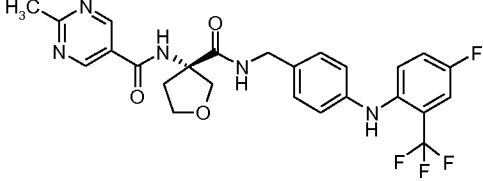
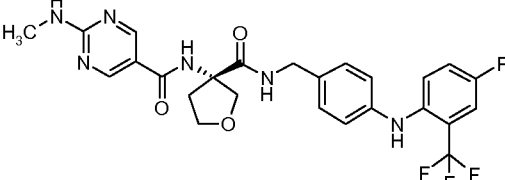
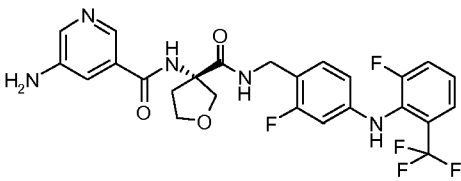
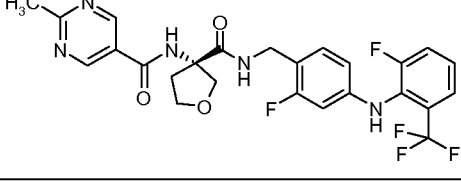
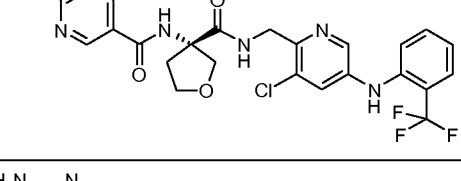
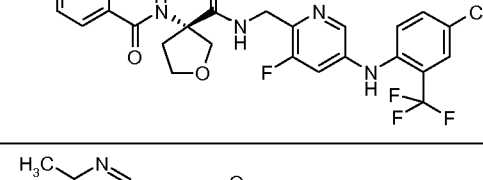
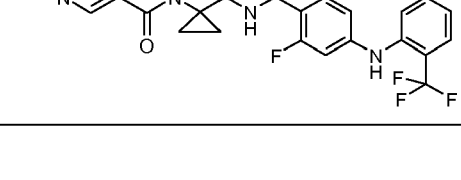
Nr.	Struktur
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	
(258)	

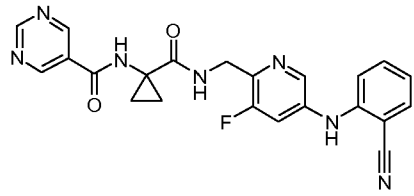
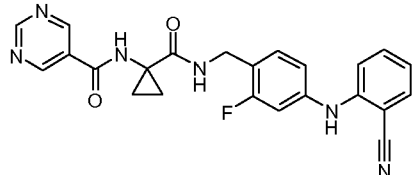
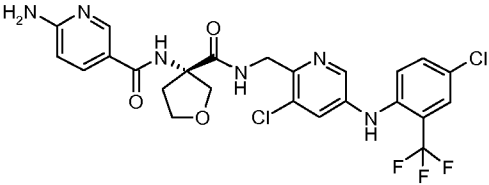
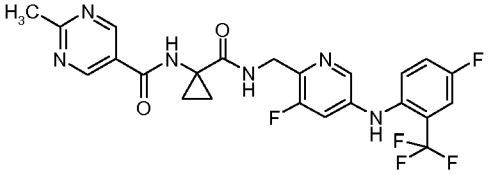
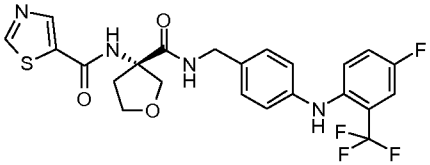
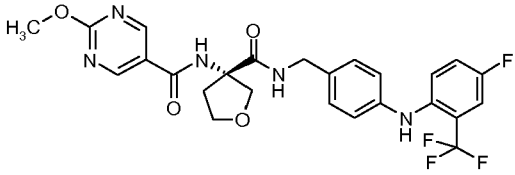
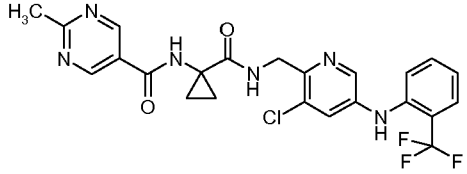
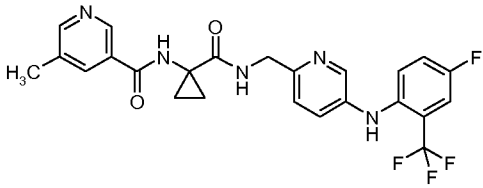
Nr.	Struktur
(258)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	

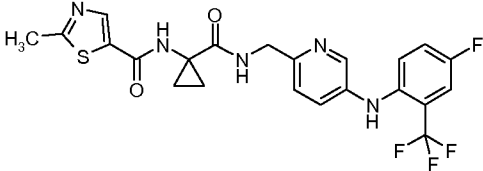
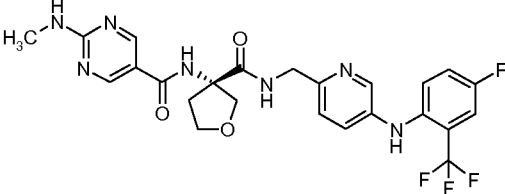
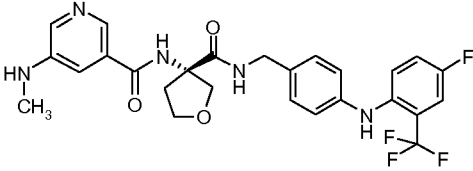
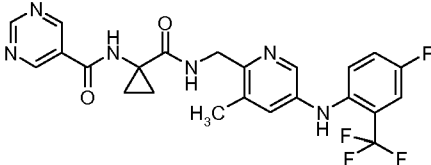
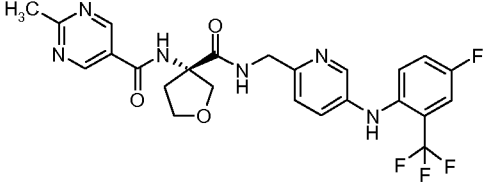
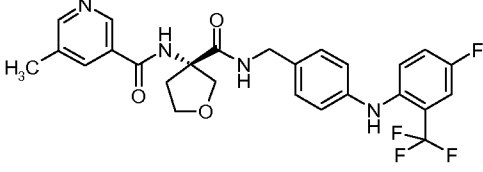
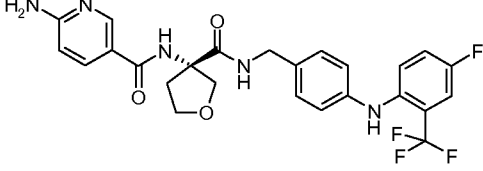
Nr.	Struktur
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	

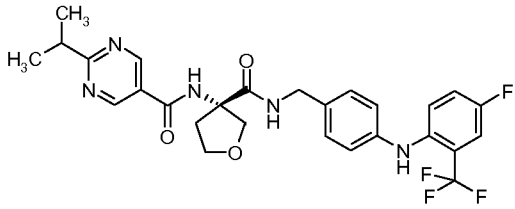
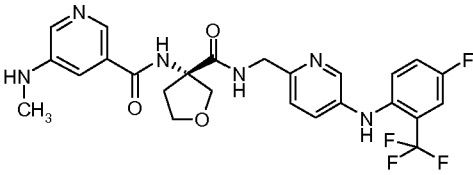
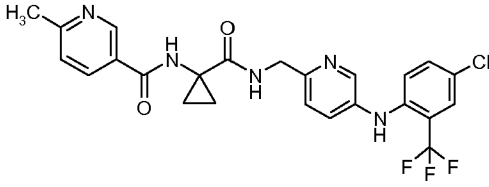
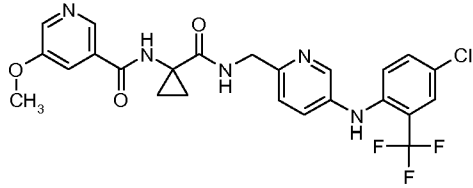
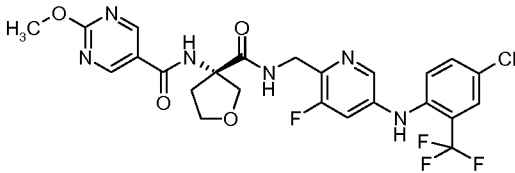
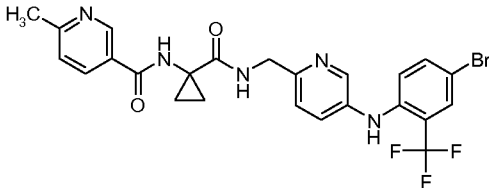
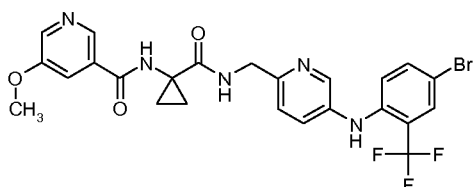
Nr.	Struktur
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	

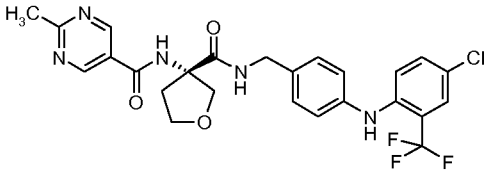
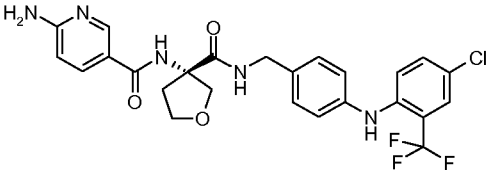
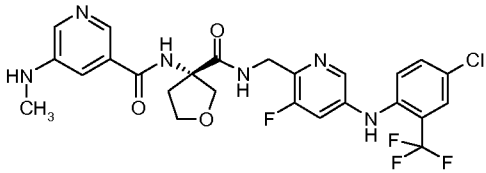
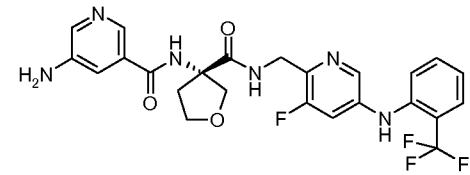
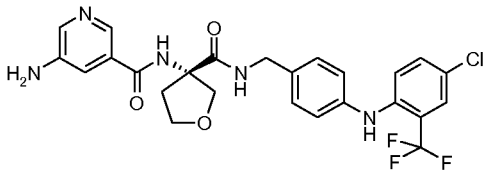
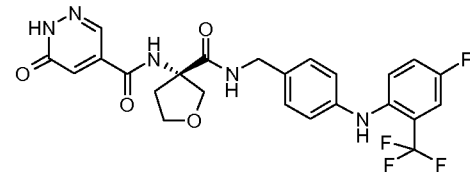
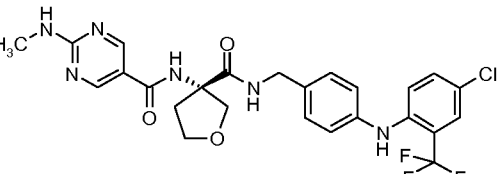
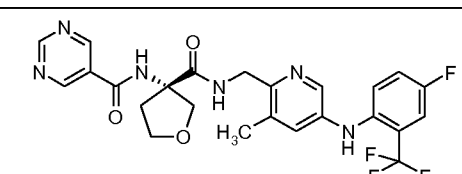
Nr.	Struktur
(280)	
(281)	
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	

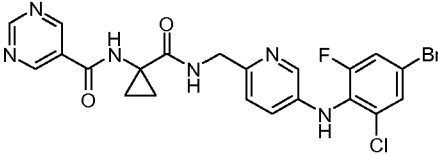
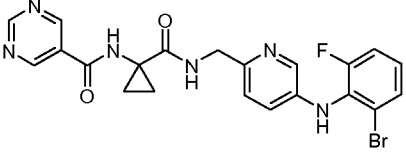
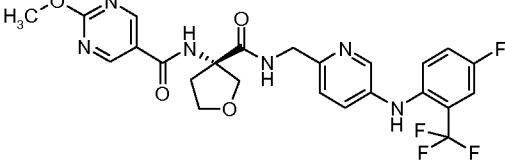
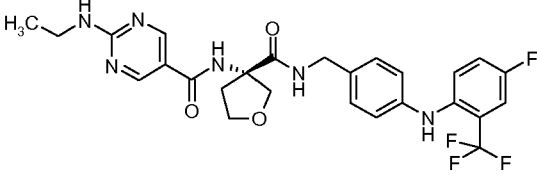
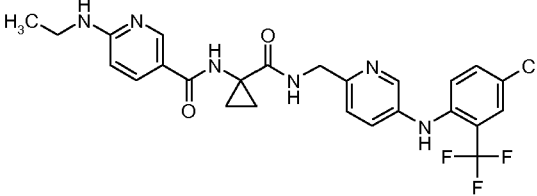
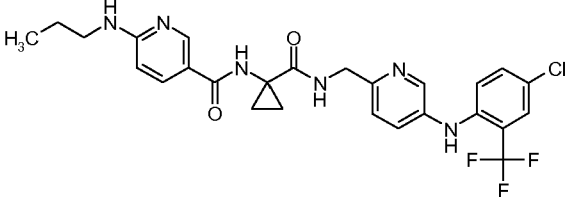
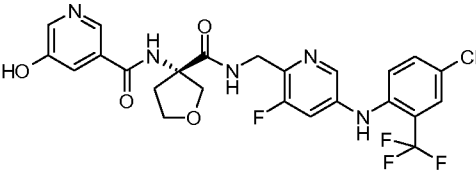
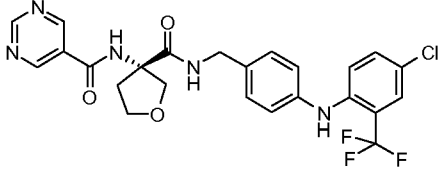
Nr.	Struktur
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	

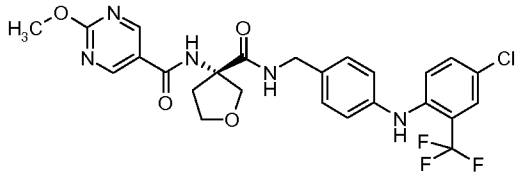
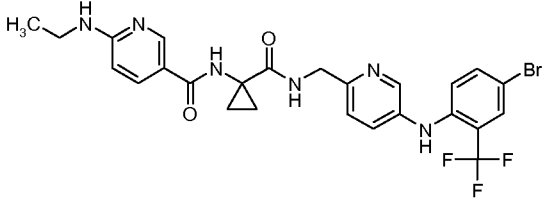
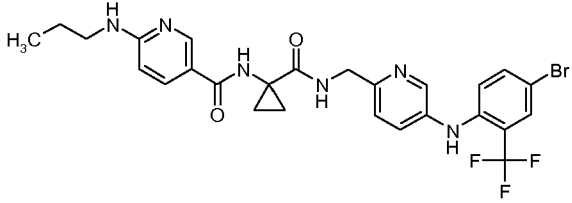
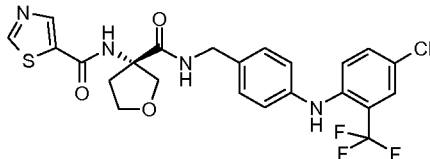
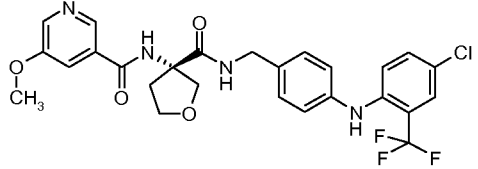
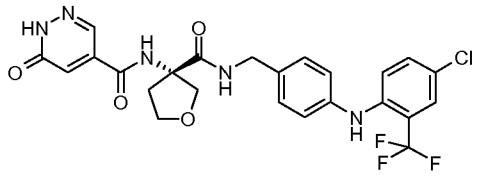
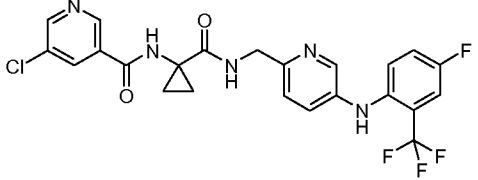
Nr.	Struktur
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	

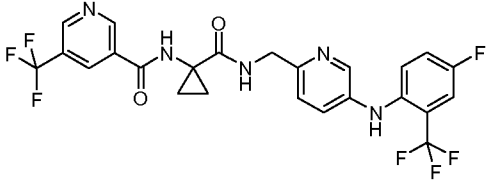
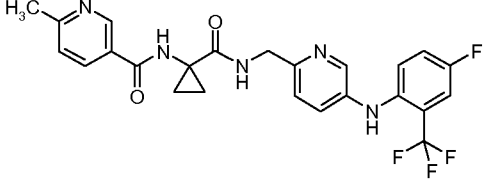
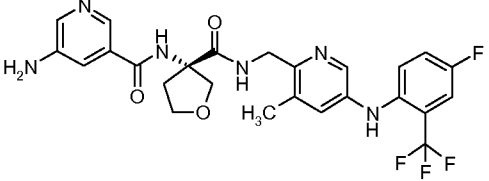
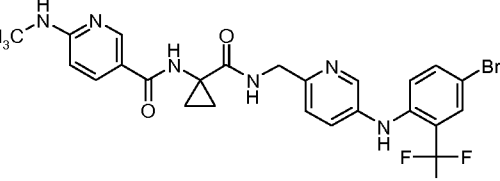
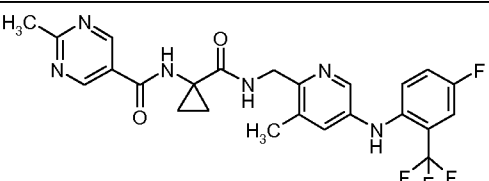
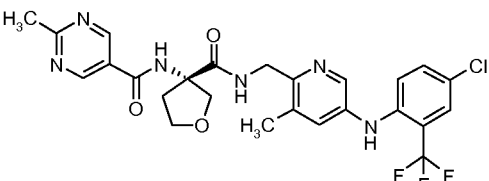
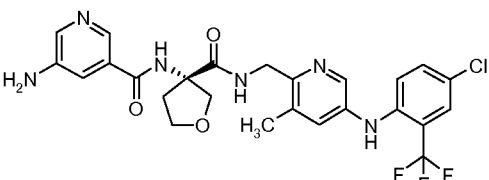
Nr.	Struktur
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	
(307)	
(308)	
(309)	

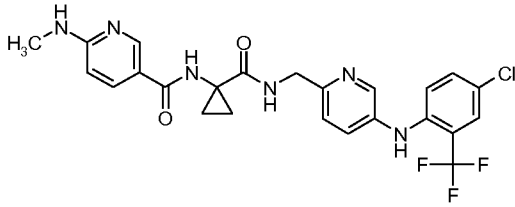
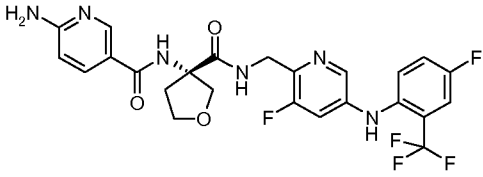
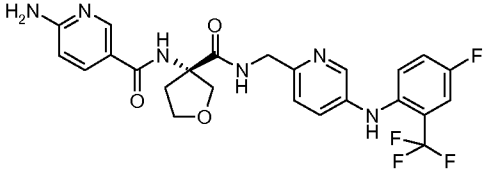
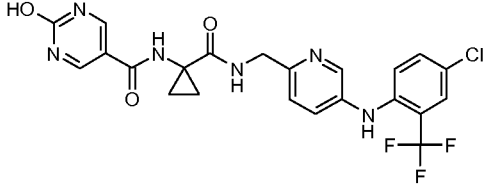
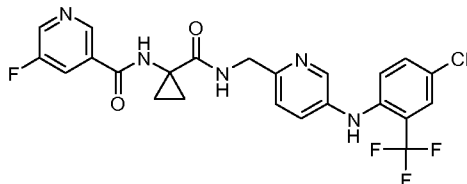
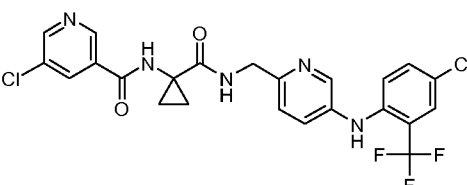
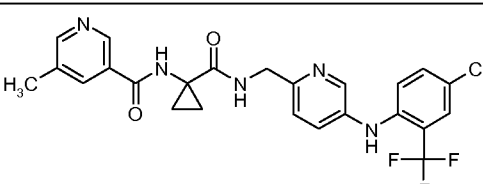
Nr.	Struktur
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	
(315)	
(316)	

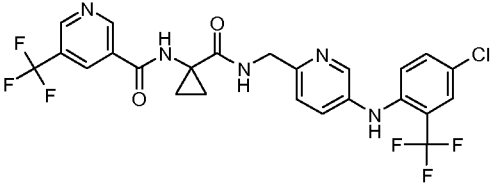
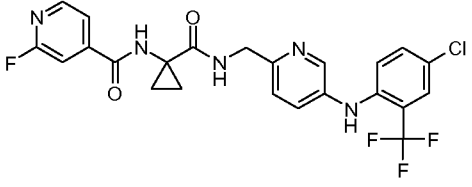
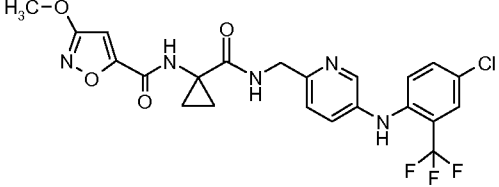
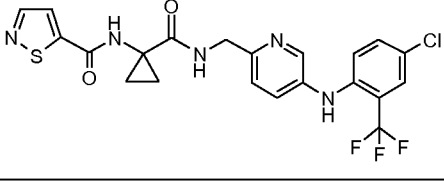
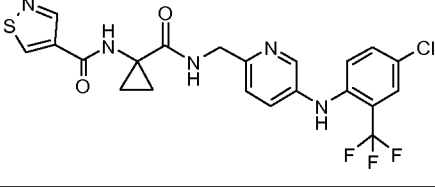
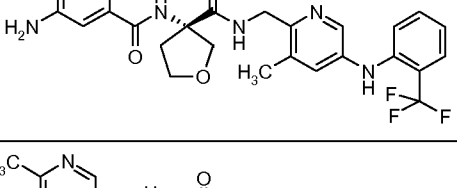
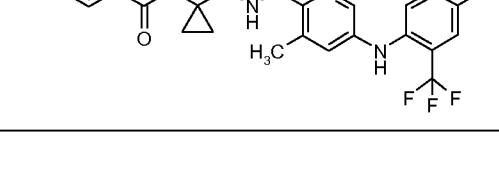
Nr.	Struktur
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	

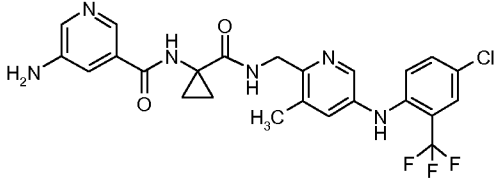
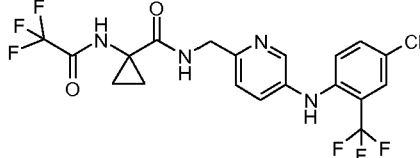
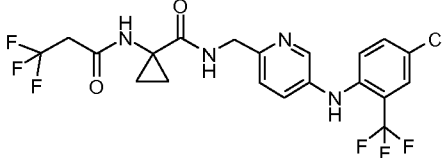
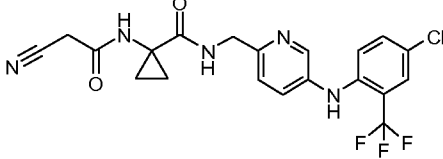
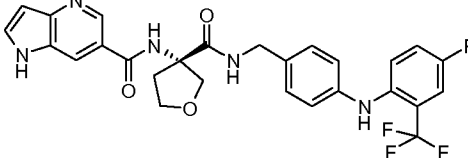
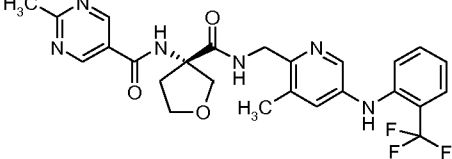
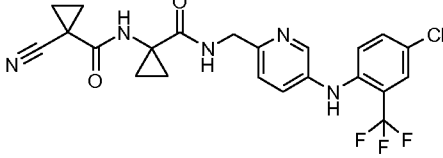
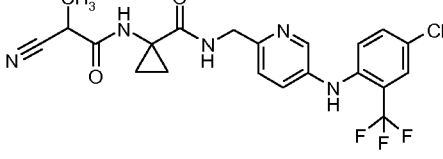
Nr.	Struktur
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	

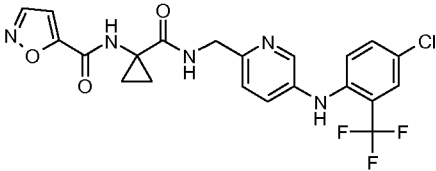
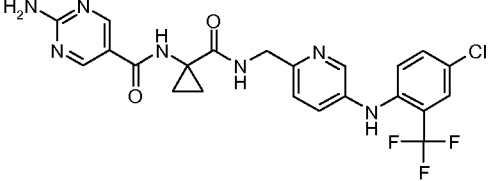
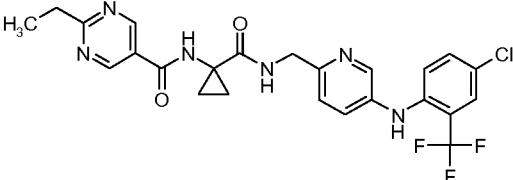
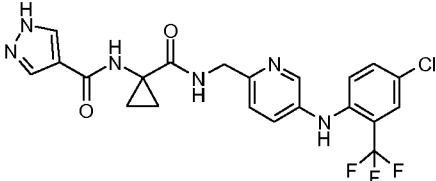
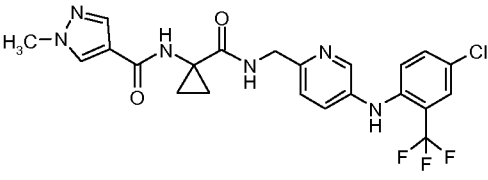
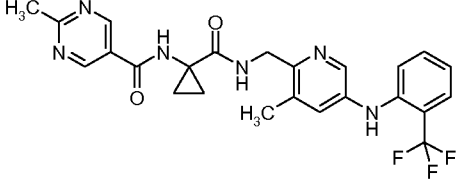
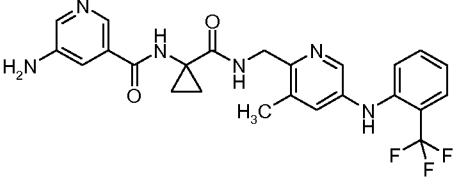
Nr.	Struktur
(333)	
(334)	
(335)	
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	

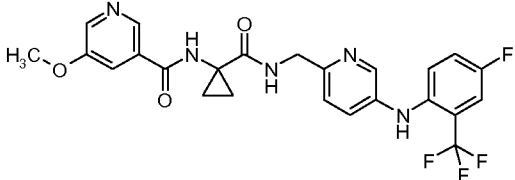
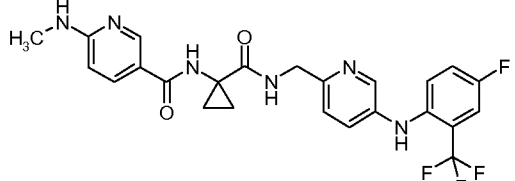
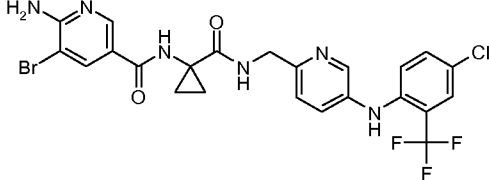
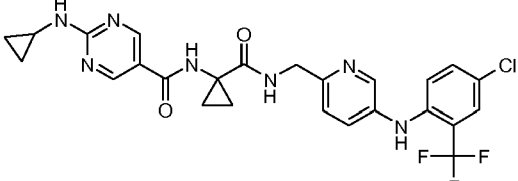
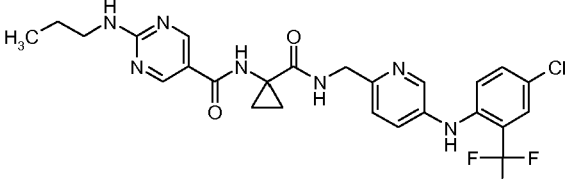
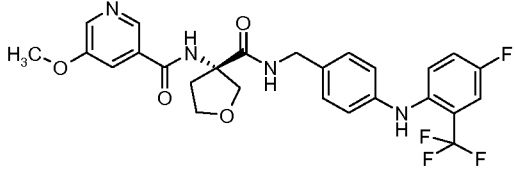
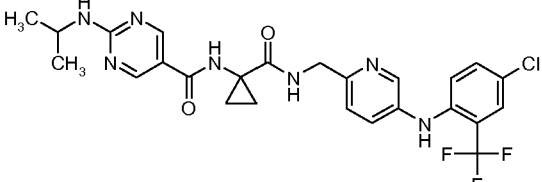
Nr.	Struktur
(340)	
(341)	
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	

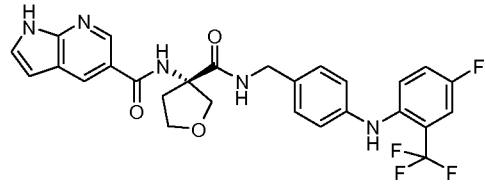
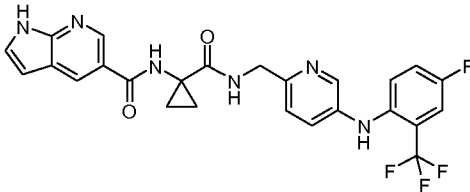
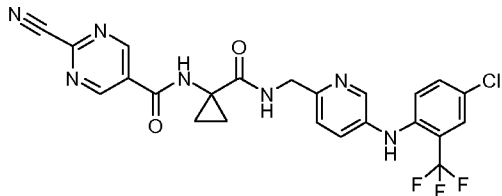
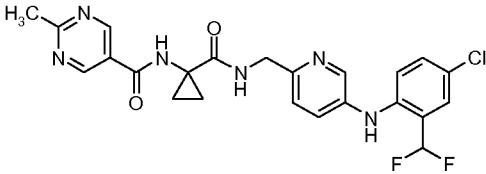
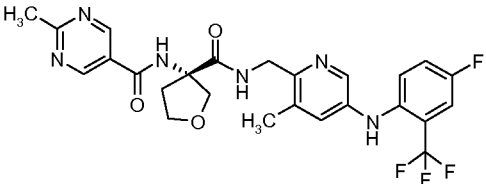
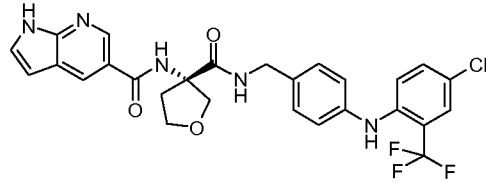
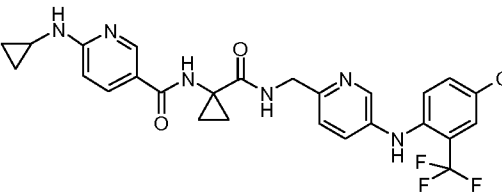
Nr.	Struktur
(347)	
(348)	
(349)	
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	

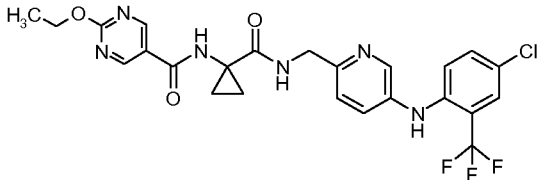
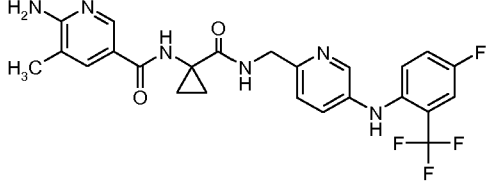
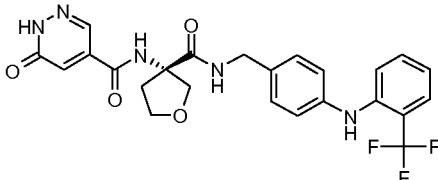
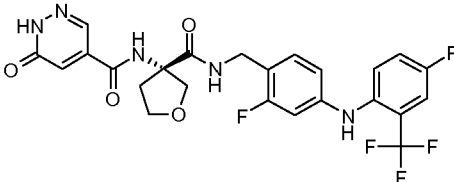
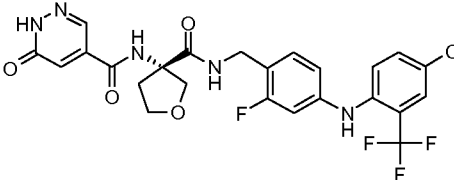
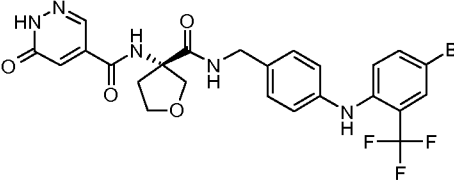
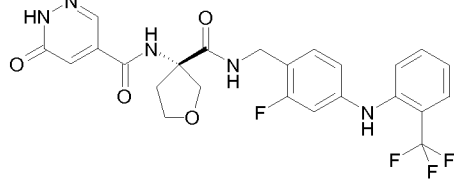
Nr.	Struktur
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	
(358)	
(359)	
(360)	

Nr.	Struktur
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	
(366)	
(367)	
(368)	

Nr.	Struktur
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	

Nr.	Struktur
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	
(380)	
(381)	
(382)	

Nr.	Struktur
(383)	
(384)	
(385)	
(386)	
(387)	
(388)	
(389)	

Nr.	Struktur
(390)	
(391)	
(392)	
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

29. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 28 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

30. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1
5 bis 28 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 29 neben
gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

31. Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 oder 29 zur
10 verwendung als Arzneimittel.

32. Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 oder 29 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten
15 Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen /
Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen und Kopfschmerz-
Erkrankungen.

33. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 24 zur
20 Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von
Osteoarthritis.

34. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 30, dadurch
gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens
25 einem der Ansprüche 1 bis 29 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder
Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.