



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 06 250 A1** 2004.09.09

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 06 250.5**
(22) Anmeldetag: **14.02.2003**
(43) Offenlegungstag: **09.09.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 207/14**
C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 403/12,
C07D 211/56, C07D 417/00, C07D 405/12,
A61K 31/40, A61K 31/445, A61K 31/4523,
A61K 31/427, A61P 3/00

(71) Anmelder:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

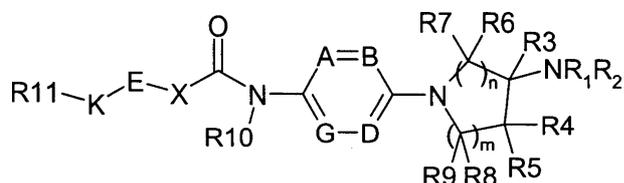
(74) Vertreter:
Patentanwälte Isenbruck Bösl Hörschler
Wichmann Huhn, 68165 Mannheim

(72) Erfinder:
Schwink, Lothar, Dr., 35260 Stadthallendorf, DE;
Stengelin, Siegfried, Dr., 65817 Eppstein, DE;
Gossel, Matthias, Dr., 65719 Hofheim, DE; Böhme,
Thomas, Dr., 65428 Rüsselsheim, DE; Hessler,
Gerhard, Dr., 65719 Hofheim, DE; Stahl, Petra, Dr.,
60385 Frankfurt, DE; Gretzke, Dirk, Dr., 60596
Frankfurt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel I,



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z. B. als Anorektika.

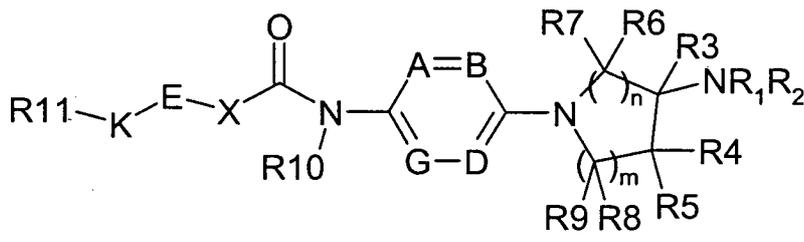
Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

[0002] Es sind bereits den hier beschriebenen N-Arylheterozyklen in ihrer Gesamtstruktur ähnliche Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung im Stand der Technik beschrieben. So beschreibt z. B. WO 00/35454 Ureido substituierte Phenylpiperidine und -pyrrolidine als Mittel zur Behandlung von Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten. Acylamido substituierte Phenylpyrrolidine werden in WO 02/042271 zur Behandlung von Diabetes, Obesitas und Lipidstoffwechselkrankheiten vorgeschlagen.

[0003] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Obesitas und Diabetes geeignet sind.

[0004] Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₀-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkinyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₀-R12, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkinyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

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

p 0, 1, 2;

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

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t(R39), CO(C(R37)(R38))_t(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u(R41) und COOH enthalten kann;

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

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R34 und R35 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

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

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

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

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkyl;

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

R52, R53, R54, R55, R56 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C;

v 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

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

[0005] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander N, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₀-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₀-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

- o 0, 1, 2, 3, 4;
p 0, 1, 2;
q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3;
R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);
R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
R12 OH, 3-12 gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkyl-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t(R39), CO(C(R37)(R38))_i(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40) und S(O)_u(R41) enthalten kann;
t 0, 1, 2, 3, 4;
u 0, 1, 2;
R34, R35, R37, R38 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
R34 und R35 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;
R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkyl-aryl;
R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
R4, R5 unabhängig voneinander N, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl;
R6, R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
R6 und R7, R8 und R9 unabhängig voneinander optional Oxo;
n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;
A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₂)-Alkyl-aryl, O-(C₀-C₂)-Alkyl-aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)
R43, R44, R45, R46, R47, R49 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
R43 und R44, R45 und R46 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
R48, R50, R51 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;
R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;
X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;
R52, R53, R54, R55, R56 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl
E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, CF₃, NO₂, OH, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkyl-aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
R57, R58, R59, R60, R61, R63 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
R57 und R58, R59 und R60 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
R62, R64, R65 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;
K eine Bindung, O, CH₂O, N(R66), (C(R69)(R70))_v, C≡C;
v 1, 2;
R66, R67, R68, R69, R70 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spi-

rocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

[0006] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

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

[0007] Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

n 1 und

m 1 oder 2 bedeuten.

[0008] Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

[0009] Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

[0010] Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste in den Substituenten R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76 und R77 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

[0011] Unter dem Begriff "Aryl" wird insbesondere eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

[0012] Unter einem „Tricyclus“ werden Strukturen mit 3 Ringen verstanden, die durch mehr als eine Bindung miteinander verbunden sind. Beispiele solcher Systeme sind kondensierte Systeme mit 3 Ringen und Spirocyclen mit ankondensiertem Ringsystem.

[0013] Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

[0014] Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

[0015] Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

[0016] Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

[0017] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

[0018] Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindungen der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

[0019] Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3–10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verab-

reicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

[0020] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

[0021] Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnen und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

[0022] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

[0023] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

[0024] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

[0025] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung

vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

[0026] Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1 % bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6):318(1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

[0027] Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Obesitas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als MCH Antagonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

[0028] Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

[0029] Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

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

[0030] Geeignete Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

[0031] Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesteroltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

[0032] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

[0033] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

[0034] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

[0035] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- [0036] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.
- [0037] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.
- [0038] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat; verabreicht.
- [0039] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.
- [0040] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.
- [0041] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.
- [0042] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.
- [0043] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.
- [0044] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.
- [0045] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.
- [0046] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.
- [0047] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.
- [0048] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.
- [0049] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.
- [0050] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.
- [0051] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.
- [0052] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.
- [0053] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.
- [0054] Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.
- [0055] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.
- [0056] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.
- [0057] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.
- [0058] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.
- [0059] Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B.

1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure[2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoil]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoil)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

[0060] Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

[0061] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

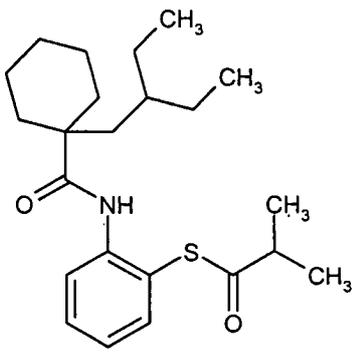
[0062] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

[0063] Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

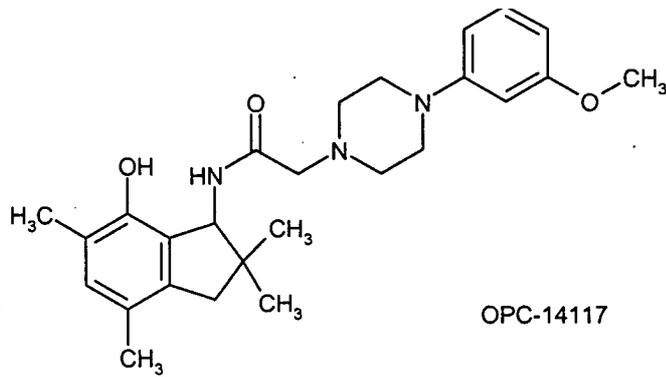
[0064] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

[0065] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

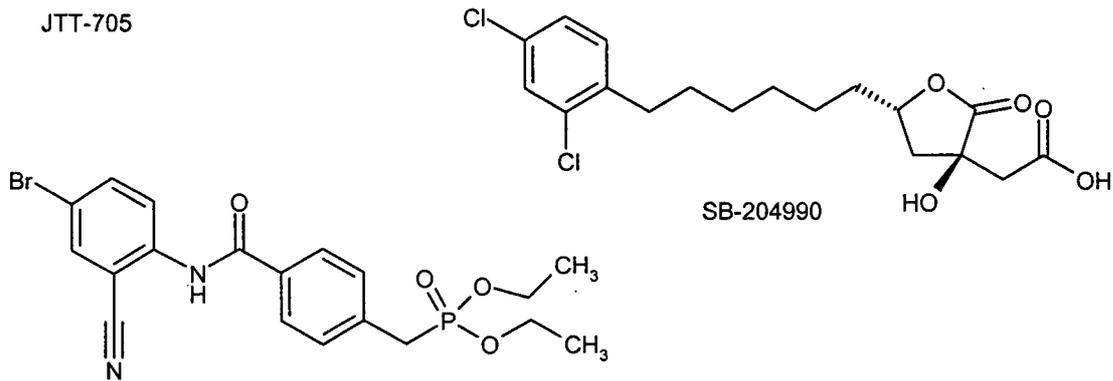
[0066] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/-Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/-Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.



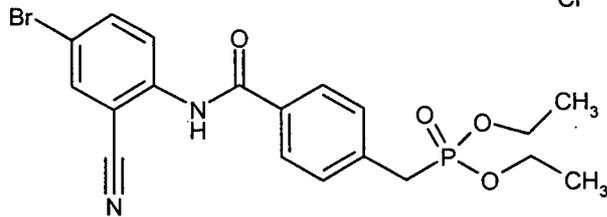
JTT-705



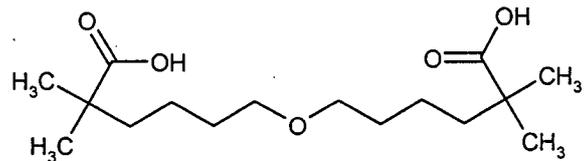
OPC-14117



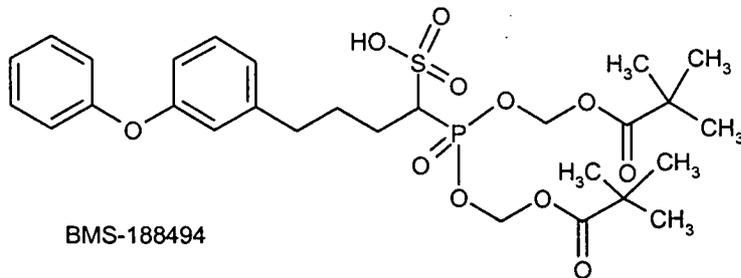
SB-204990



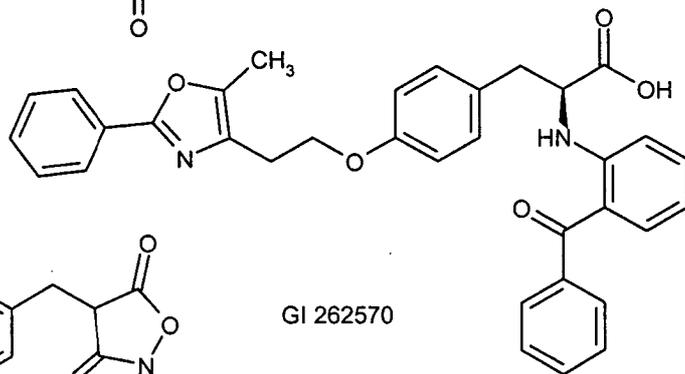
NO-1886



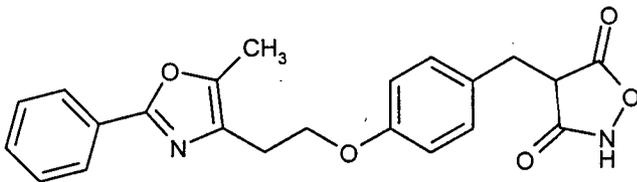
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



JTT-501

[0067] Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propranolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

[0068] Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

[0069] Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

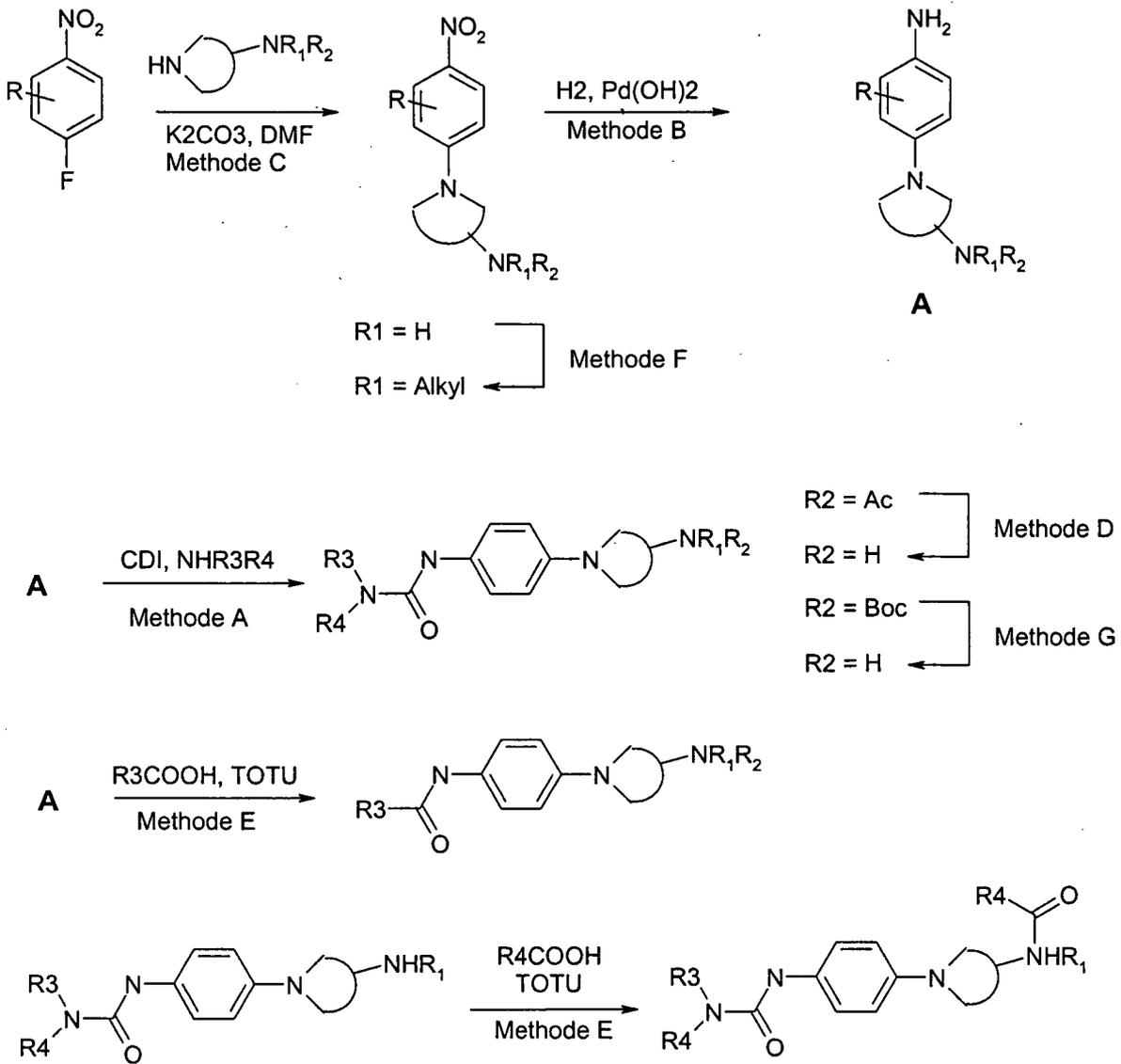
[0070] Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 17stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

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

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

[0071] Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

[0072] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise wurden die Verbindungen nach folgendem allgemeinen Reaktionsschemata erhalten.

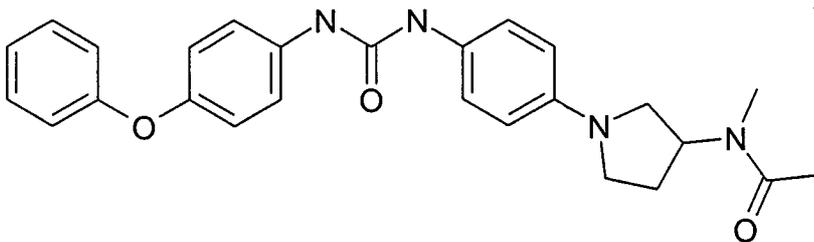


[0073] Beschreibungen der verwendeten allgemeinen Methoden finden sich exemplarisch an folgenden Stellen beschrieben:

- Methode A, B und C im Beispiel 1;
- Methode D im Beispiel 2;
- Methode E im Beispiel 3;
- Methode F im Beispiel 3;
- Methode G im Beispiel 15.

Beispiel 1

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



Methode A

[0074] Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Carbonyldiimidazol (2,92 g) in DMF (12 mL) wurde eine Lö-

sung von 4-Phenoxy-anilin (3,33 g) in DMF (10 mL) getropft. Nach 30 Minuten wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid (3,80 g) in DMF (10 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde zunächst für 2 Stunden bei Raumtemperatur und dann für 30 Minuten bei 80°C gehalten. Die Mischung wurde in Wasser (600 mL) eingetrofft und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

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

Methode B

[0075] Eine Suspension von N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (3,5 g) und Palladium(II)hydroxid (20%ig auf Kohle; 0,9 g) in Ethanol (150 mL) und Ethylacetat (300 mL) wurde unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) für 3 Stunden heftig gerührt. Dann wurde der Katalysator durch Filtration entfernt und das Filtrat eingengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32 (C₁₃N₁₉N₃O); MS (ESI): 234 (M+H⁺).

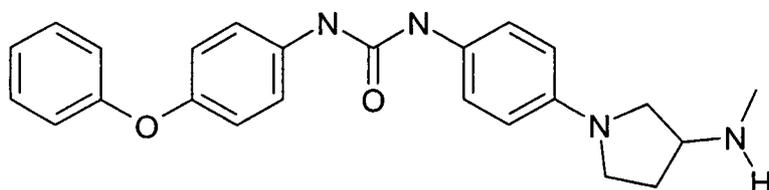
N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Methode C

[0076] Eine Suspension von N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid (25,2 g) und Caesiumcarbonat (57,6 g) in DMF (300 mL) wurde langsam mit 4-Fluornitrobenzol (25,0 g) versetzt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 263,30 (C₁₃H₁₇N₃O₃); MS (ESI): 264 (M+H⁺).

Beispiel 2

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

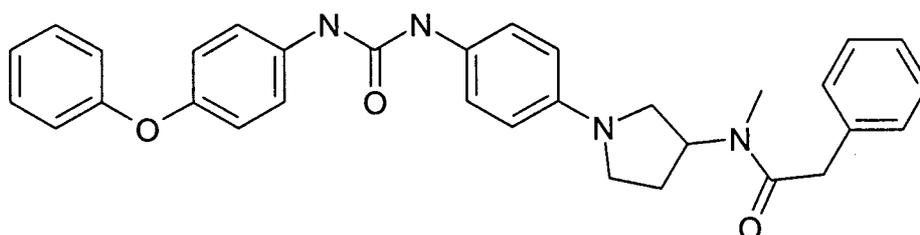


Methode D

[0077] Eine Mischung aus N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid (6,0 g), Ethanol (250 mL), Wasser (60 mL) und Natronlauge (10 M; 80 mL) wurde für 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Alkohol wurde abdestilliert und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Zusätzliches Produkt wurde durch Einengen der organischen Phase und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 mit 1 % Triethylamin) gewonnen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 3

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

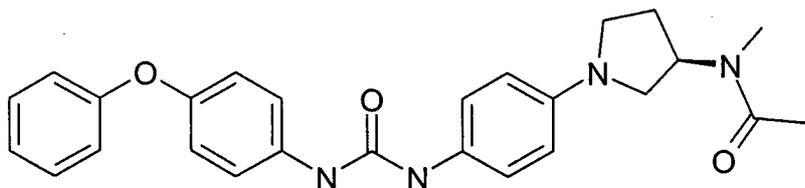


Methode E

[0078] Eine Lösung von 1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (402 mg) in DMF (3 mL) wurde bei 0°C mit TOTU (327 mg) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Hünig-Base (130 mg) und dann eine Lösung von Phenylessigsäure (136 mg) in DMF (1 mL) zugesetzt. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 520,64 (C₃₂H₃₂N₄O₃); MS (ESI): 521 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 4

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



[0079] Nach Methode A wurde (R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methylacetamid mit 4-Phenoxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

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

[0080] Nach Methode B wurde (R)-N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32 (C₁₃H₁₉N₃O); MS (ESI): 234 (M+H⁺).

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

Methode F

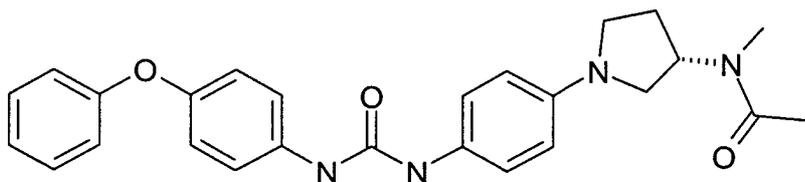
[0081] Eine Suspension von Natriumhydrid (50%ig in Öl; 0,25 g) in DMF (50 mL) wurde portionsweise mit (R)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (1,3 g) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde Iodmethan (0,82 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 263,30 (C₁₃H₁₇N₃O₃); MS (ESI): 264 (M+H⁺).

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

[0082] Nach Methode C wurde (R)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27 (C₁₂H₁₅N₃O₃); MS (ESI): 250 (M+H⁺).

Beispiel 5

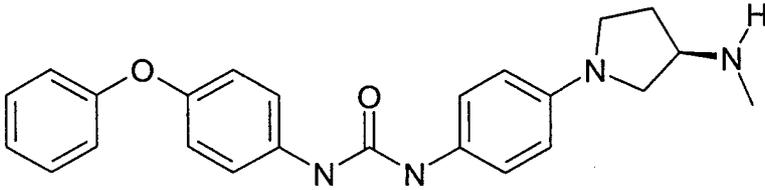
(S)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



[0083] Die im Beispiel 4 beschriebene Sequenz wurde auf (S)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid angewendet. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

Beispiel 6

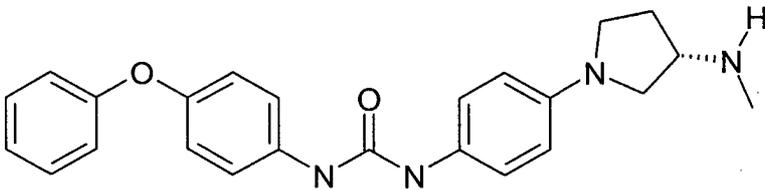
(R)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



[0084] Nach Methode D wurde (R)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 7

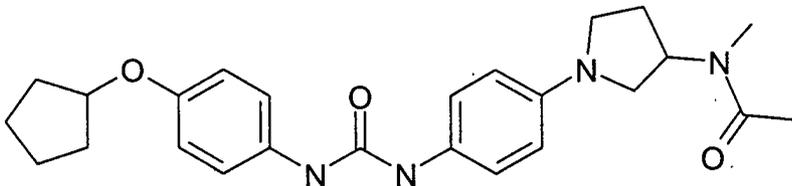
(S)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



[0085] Nach Methode D wurde (S)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 8

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



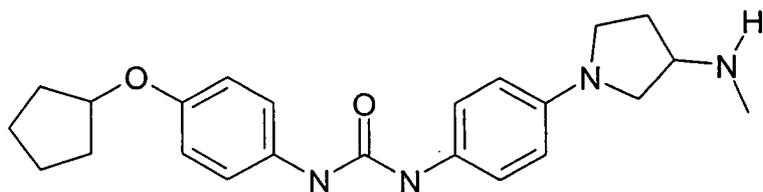
[0086] Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Cyclopentyloxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,56 (C₂₅H₃₂N₄O₃); MS (ESI): 437 (M+H⁺).

4-Cyclopentyloxy-anilin

[0087] Eine Mischung von 4-Nitrophenol (63,7 g), Bromcyclopentan (68,2 g), Kaliumcarbonat (63,3 g) und DMF (300 mL) wurde für 24 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 177,25 (C₁₁H₁₅NO); MS (ESI): 178 (M+H⁺).

Beispiel 9

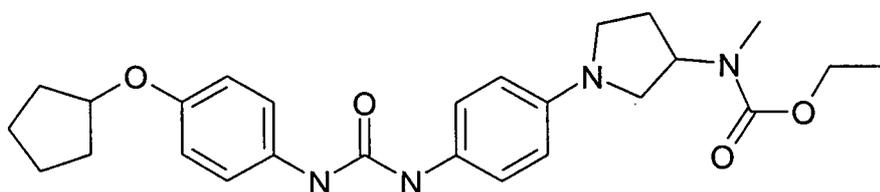
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



[0088] Nach Methode D wurde N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 394,52 (C₂₃H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 395 (M+H⁺).

Beispiel 10

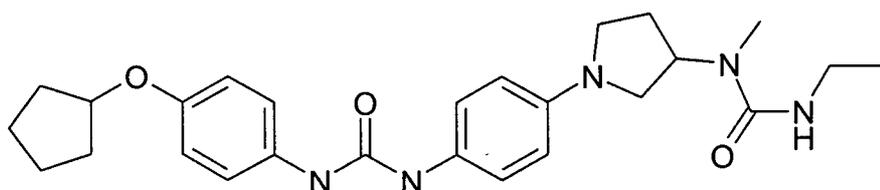
(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäureethylester



[0089] Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Chlorameisensäureethylester (8 µL) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 466,59 (C₂₆H₃₄N₄O₄); MS (ESI): 467 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 11

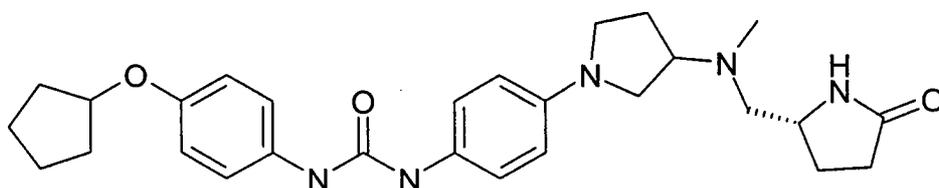
1-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-ethyl-1-methyl-harnstoff



[0090] Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Ethylisocyanat (7 µL) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 465,60 (C₂₆H₃₅N₅O₃); MS (ESI): 466 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 12

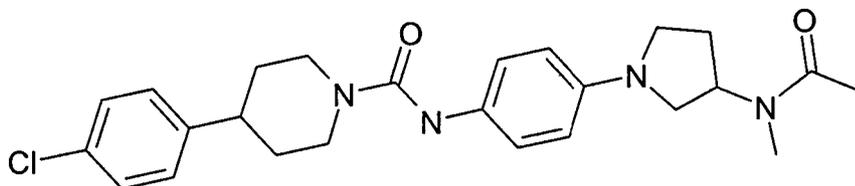
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-(4-{3-[methyl-((R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-harnstoff



[0091] Zu einer Suspension von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-(4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-harnstoff (30 mg) und Kaliumcarbonat (20 mg) in DMF (3 mL) wurde (R)-5-Brommethyl-pyrrolidin-2-on (15 mg) gegeben. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung filtriert, eingeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 491,64 (C₂₈H₃₇N₅O₃); MS (ESI): 492 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 13

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

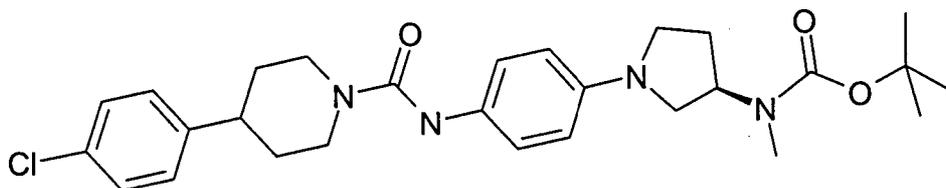


[0092] Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 455,00 (C₂₅H₃₁CIN₄O₂); MS (ESI): 455 (M+H⁺).

[0093] Analog wurden (R)- und (S)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid aus (R)- und (S)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid erhalten.

Beispiel 14

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



[0094] Nach Methode A wurde (R)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 513,09 (C₂₈H₃₇CIN₄O₃); MS (ESI): 513 (M+H⁺).

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

[0095] Nach Methode B wurde (R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C₁₆H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 292 (M+H⁺).

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

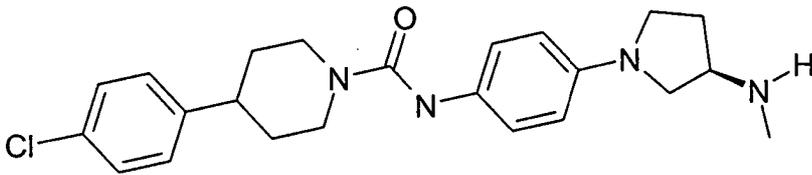
[0096] Nach Methode F wurde (R)-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 321,38 (C₁₆H₂₃N₃O₄); MS (ESI): 322 (M+H⁺).

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

[0097] Nach Methode C wurde (R)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 (C₁₅H₂₁N₃O₄); MS (ESI): 308 (M+H⁺).

Beispiel 15

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

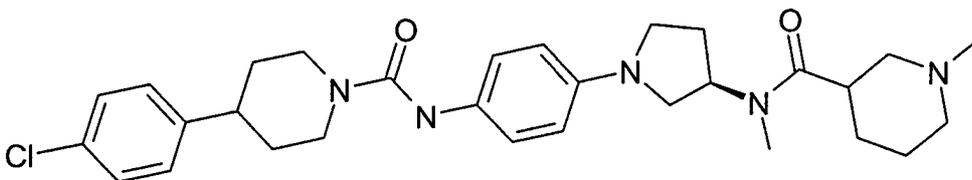


Methode G

[0098] Eine Lösung von (R)-[1-(4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester (1,5 g) in Dichlormethan (50 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (6,67 g) versetzt. Nach 3 Stunden wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 412,97 (C₂₃H₂₉ClN₄O); MS (ESI): 413 (M+H⁺).

Beispiel 16

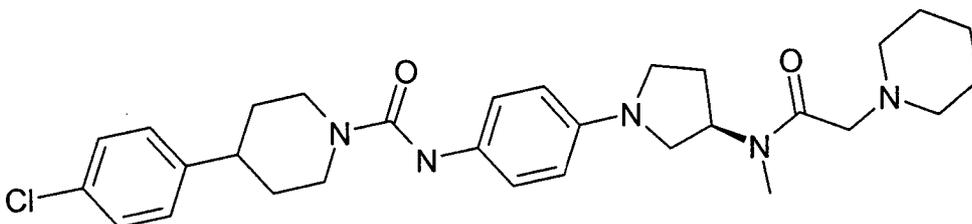
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure(4-((R)-3-[methyl-(1-methyl-piperidin-3-yl-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amid



[0099] Nach Methode E wurde (R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 (C₃₀H₄₀ClN₅O₂); MS (ESI): 538 (M+H⁺).

Beispiel 17

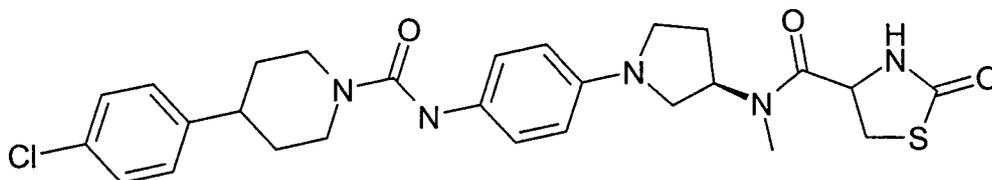
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure(4-(R)-{3-[methyl-(2-piperidin-1-yl-acetyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amid



[0100] Nach Methode E wurde (R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit Piperidin-1-yl-essigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 (C₃₀H₄₀ClN₅O₂); MS (ESI): 538 (M+H⁺).

Beispiel 18

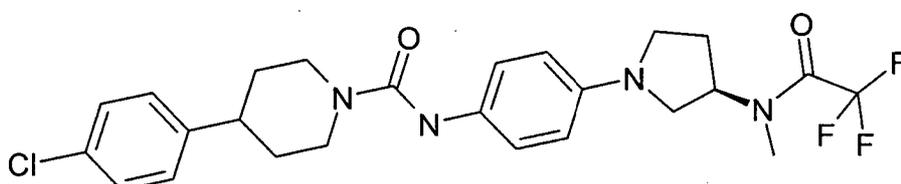
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure(4-(R)-{3-[methyl-(2-oxo-thiazolidin-4-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid



[0101] Nach Methode E wurde (R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl)-amid mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 542,10 (C₂₇H₃₂CIN₅O₃S); MS (ESI): 542 (M+H⁺).

Beispiel 19

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



[0102] Nach Methode A wurde (R)-[N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 508,98 (C₂₅H₂₈CIF₃N₄O₂); MS (ESI): 509 (M+H⁺).

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

[0103] Nach Methode B wurde (R)-2,2,2-Trifluor-N-methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 287,29 (C₁₃H₁₆F₃N₃O); MS (ESI): 288 (M+H⁺).

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

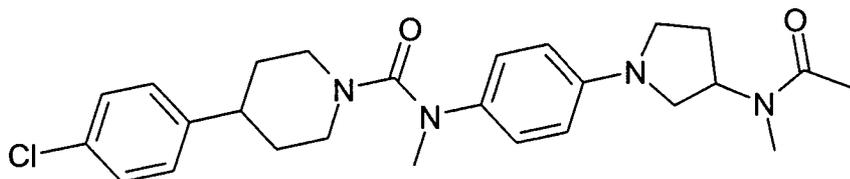
[0104] Zu einer Lösung von (R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin (0,48 g) in Pyridin (2 mL) wurde Trifluoressigsäureanhydrid (0,5 mL) getropft. Nach 3 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Zitronensäurelösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 317,27 (C₁₃H₁₄F₃N₃O₃); MS (ESI): 318 (M+H⁺).

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

[0105] Eine Lösung von (R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester (0,7 g) in Dichlormethan (5 mL) wurde für 1 Stunde mit Trifluoressigsäure (3 mL) behandelt. Die Reaktionslösung wurde eingengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 221,26 (C₁₁H₁₅N₃O₂); MS (ESI): 222 (M+H⁺).

Beispiel 20

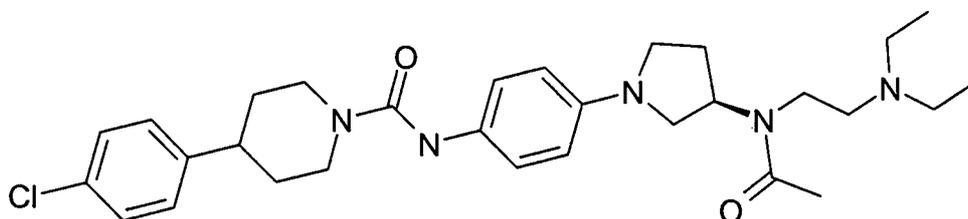
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-methyl-amid



[0106] Nach Methode F wurde 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit Iodmethan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 (C₂₆H₃₃ClN₄O₂); MS (ESI): 469 (M+H⁺).

Beispiel 21

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



[0107] Nach Methode A wurde (R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 540,15 (C₃₀H₄₂ClN₅O₂); MS (ESI): 540 (M+H⁺).

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

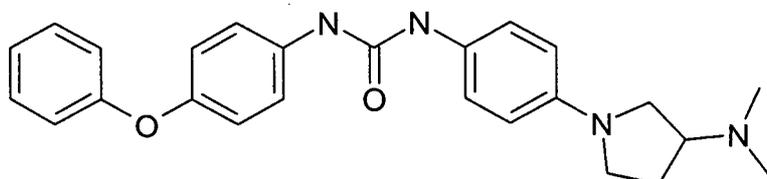
[0108] Nach Methode B wurde (R)-N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 318,47 (C₁₈H₃₀N₄O); MS (ESI): 319 (M+H⁺).

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

[0109] Nach Methode F wurde (R)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid mit 2-Chlorethyl-diethylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 348,45 (C₁₈N₂ClO₃); MS (ESI): 349 (M+H⁺).

Beispiel 22

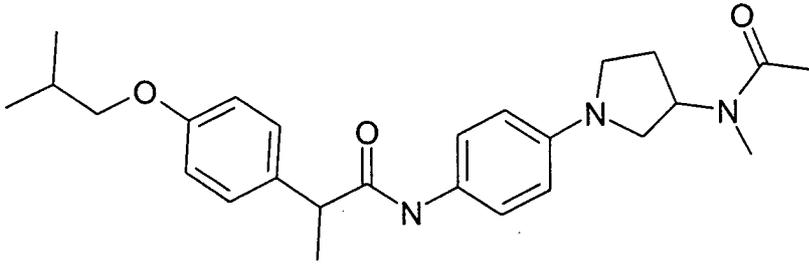
1-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



[0110] Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-pyrrolidin-3-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Phenoxyanilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 416,53 (C₂₅H₂₈N₄O₂); MS (ESI): 417 (M+H⁺).

Beispiel 23

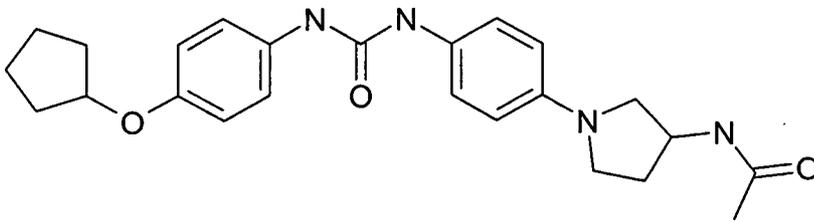
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-isobutoxy-phenyl)-propionamid



[0111] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 2-(4-Isobutoxy-phenyl)-propionsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,59 (C₂₆H₃₅N₃O₃); MS (ESI): 438 (M+H⁺).

Beispiel 24

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

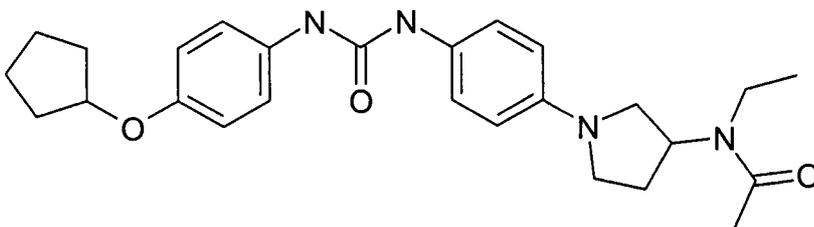


[0112] Nach Methode A, B und C wurde N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 422,53 (C₂₄H₃₀N₄O₃); MS (ESI): 423 (M+H⁺).

[0113] In analoger Weise wurden ausgehend von (R)- und (S)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid (R)- und (S)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid erhalten.

Beispiel 25

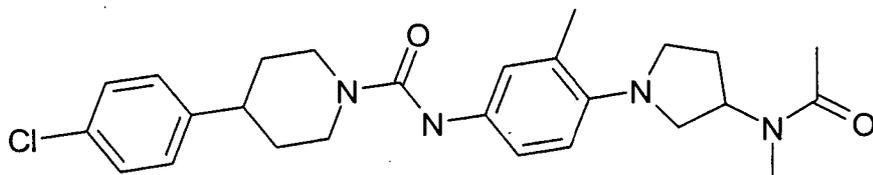
N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-ethyl-acetamid



[0114] Nach Methode A, B und C wurde N-Ethyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzolumgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 450,59 (C₂₆H₃₄N₄O₃); MS (ESI): 451 (M+H⁺).

Beispiel 26

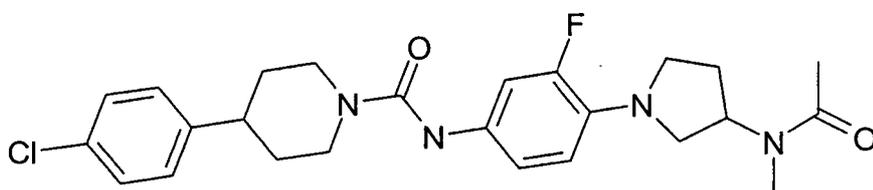
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amid



[0115] Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1-Fluor-2-methyl-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 (C₂₆H₃₃ClN₄O₂); MS (ESI): 469 (M+H⁺).

Beispiel 27

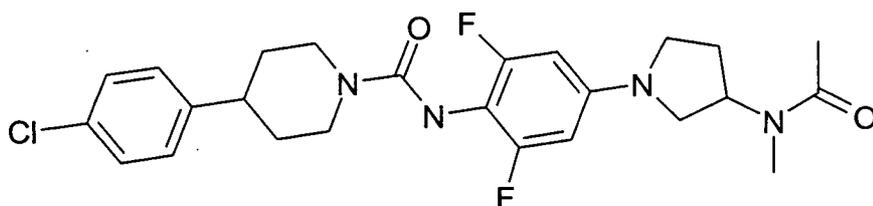
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-fluor-phenyl}-amid



[0116] Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,2-Difluor-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 (C₂₅H₃₀ClF₂N₄O₂); MS (ESI): 473 (M+H⁺).

Beispiel 28

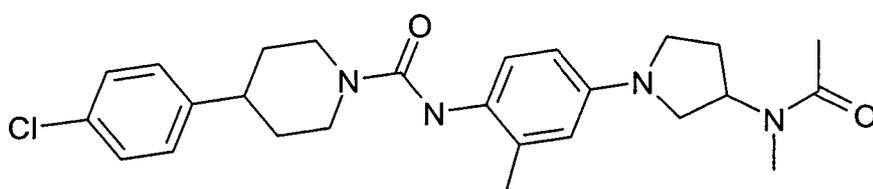
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2,6-difluor-phenyl}-amid



[0117] Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,3,5-Trifluor-2-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 (C₂₅H₂₉ClF₃N₄O₂); MS (ESI): 491 (M+H⁺).

Beispiel 29

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

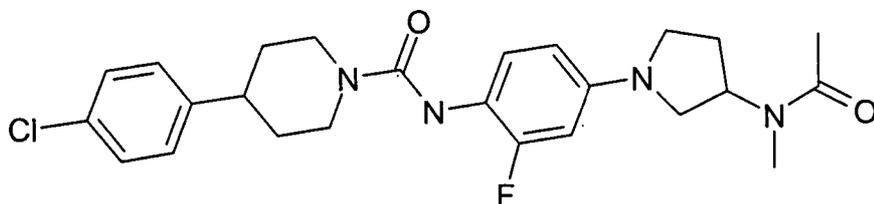


[0118] Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-2-methyl-1-nitro-

ro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 (C₂₆H₃₃ClN₄O₂); MS (ESI): 469 (M+H⁺).

Beispiel 30

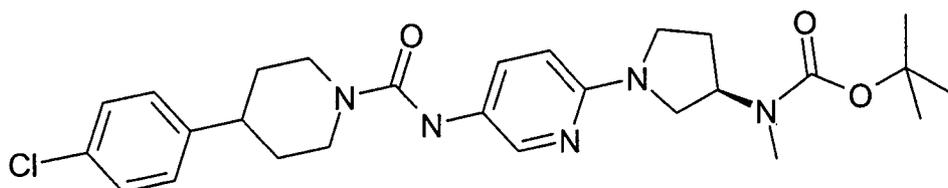
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure[4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2-fluor-phenyl]-amid



[0119] Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2,4-Difluor-1-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 (C₂₅H₃₀ClFN₄O₂); MS (ESI): 473 (M+H⁺).

Beispiel 31

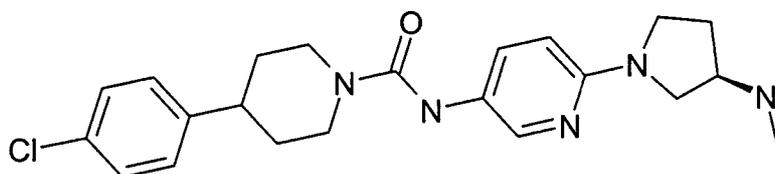
(R)-[1-(5-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester



[0120] Die Synthesesequenz zur Darstellung von (R)-[1-(4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester ausgehend von 2-Chlor-5-nitropyridin statt 4-Fluor-nitrobenzol wurde durchlaufen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 514,07 (C₂₇H₃₆ClN₅O₃); MS (ESI): 514 (M+H⁺).

Beispiel 32

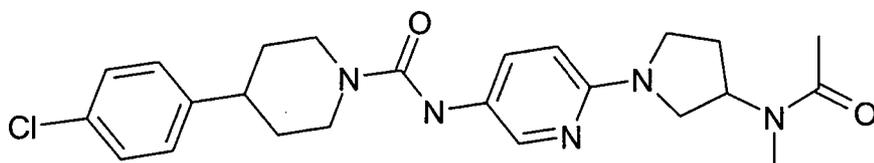
(R)-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure[6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid



[0121] Nach Methode G wurde (R)-[1-(5-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 413,95 (C₂₂H₂₈ClN₅O); MS (ESI): 414 (M+H⁺).

Beispiel 33

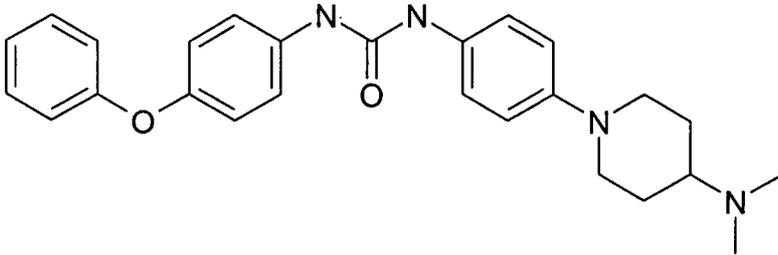
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure[6-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl]-amid



[0122] Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2-Chlor-5-nitropyridin umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 (C₂₅H₂₉ClF₂N₄O₂); MS (ESI): 491 (M+H⁺).

Beispiel 34

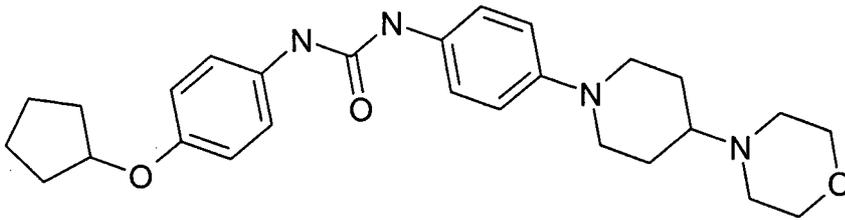
1-[4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



[0123] Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-piperidin-4-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit CDI und 4-Phenoxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 430,55 (C₂₆H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 431 (M+H⁺).

Beispiel 35

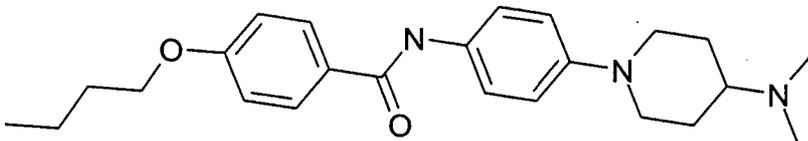
1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



[0124] Nach Methode A, B und C wurde 4-Piperidin-4-yl-morpholin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 464,61 (C₂₇H₃₆N₄O₃); MS (ESI): 465 (M+H⁺).

Beispiel 36

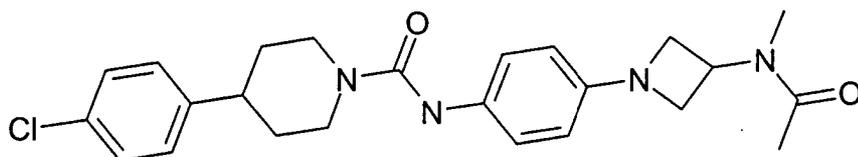
4-Butoxy-N-[4-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



[0125] Nach Methode E wurde ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit 4-4-Butoxy-benzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,55 (C₂₄H₃₃N₃O₂); MS (ESI): 396 (M+H⁺).

Beispiel 37

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



[0126] Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 440,98 (C₂₄H₂₉ClN₄O₂); MS (ESI): 441 (M+H⁺).

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

[0127] Nach Methode B wurde N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,29 (C₁₂H₁₇N₃O); MS (ESI): 220 (M+H⁺).

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

[0128] Nach Methode F wurde N-[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27 (C₁₂H₁₅N₃O₃); MS (ESI): 250 (M+H⁺).

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

[0129] Eine Lösung von 1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin (0,5 g) in Pyridin (1,2 mL) wurde mit Essigsäureanhydrid (0,6 mL) versetzt. Nach einer Stunde wurden flüchtige Anteile entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 235,24 (C₁₁H₁₃N₃O₃); MS (ESI): 236 (M+H⁺).

1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin

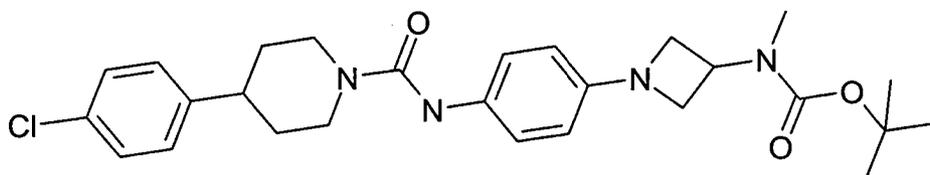
[0130] Nach Methode G wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 193,21 (C₉H₁₁N₃O₂); MS (ESI): 194 (M+H⁺).

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

[0131] Nach Methode C wurde Azetidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 293,33 (C₁₄H₁₉N₃O₄); MS (ESI): 294 (M+H⁺).

Beispiel 38

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



[0132] Nach Methode A wurde [1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 499,06 (C₂₇H₃₅ClN₄O₃); MS(ESI): 499 (M+H⁺).

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

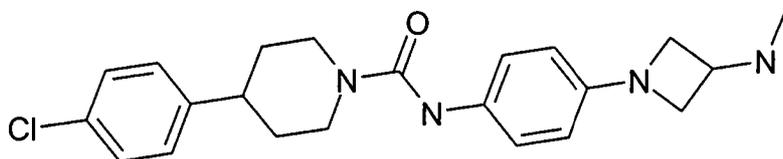
[0133] Nach Methode B wurde Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 277,37 (C₁₅H₂₃N₃O₂); MS (ESI): 278 (M+H⁺).

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

[0134] Nach Methode F wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 (C₁₅H₂₁N₃O₄); MS (ESI): 308 (M+H⁺).

Beispiel 39

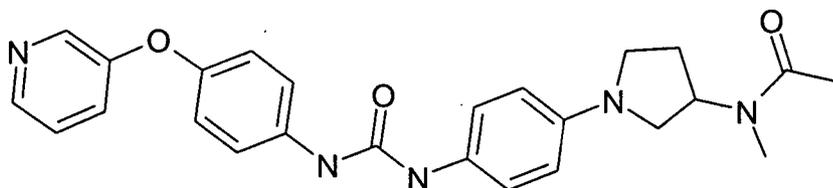
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure[4-(3-methylamino-azetidin-1-yl)phenyl]-amid



[0135] Nach Methode G wurde [1-(4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 398,94 (C₂₂H₂₇ClN₄O); MS (ESI): 399 (M+H⁺).

Beispiel 40

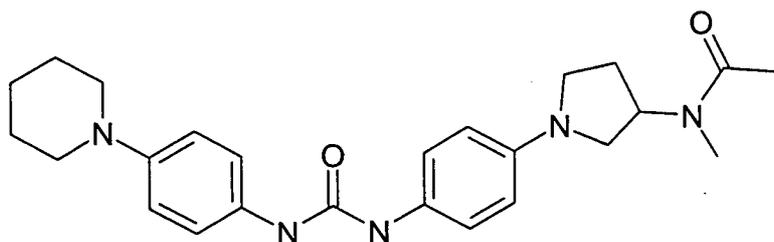
N-Methyl-N-[1-(4-{3-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid



[0136] Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,53 (C₂₅H₂₇N₅O₃); MS (ESI): 446 (M+H⁺).

Beispiel 41

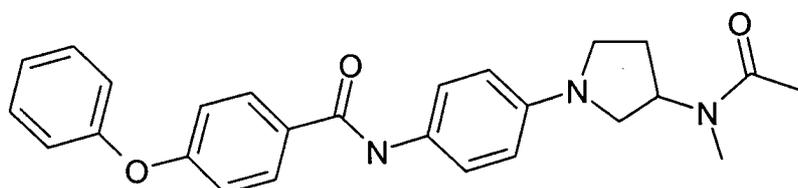
N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



[0137] Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-Piperidin-1-yl-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 (C₂₅H₃₃N₅O₂); MS (ESI): 436 (M+H⁺).

Beispiel 42

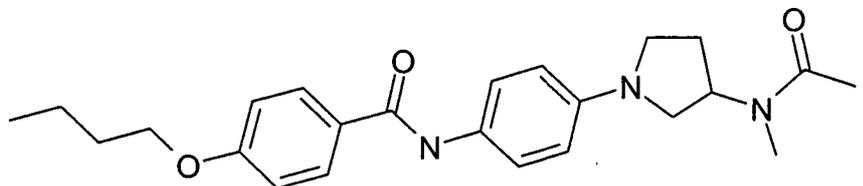
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-phenoxy-benzamid



[0138] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Phenoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 429,52 (C₂₆H₂₇N₃O₃); MS (ESI): 430 (M+H⁺).

Beispiel 43

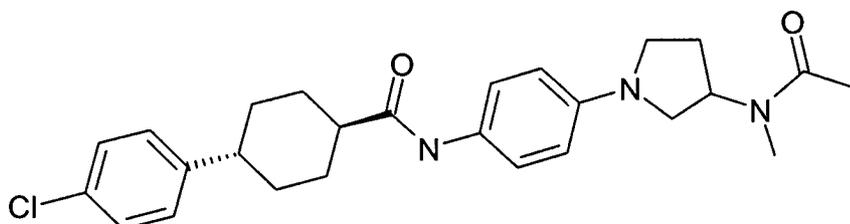
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-butoxy-benzamid



[0139] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Butoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 409,53 (C₂₄H₃₁N₃O₃); MS (ESI): 410 (M+H⁺).

Beispiel 44

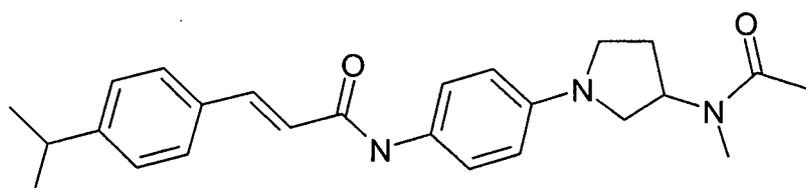
4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



[0140] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 454,02 (C₂₆H₃₂ClN₃O₂); MS (ESI): 454 (M+H⁺).

Beispiel 45

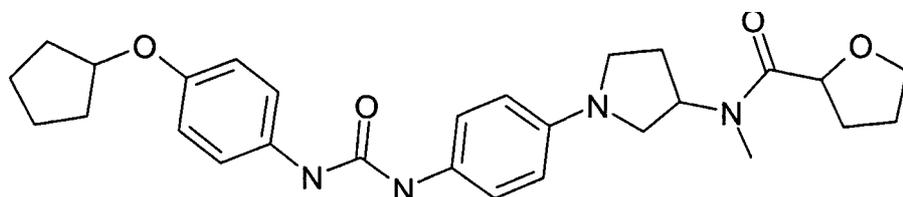
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-(4-isopropyl-phenyl)-acrylamid



[0141] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 3-(4-Isopropyl-phenyl)-acrylsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 (C₂₅H₃₁N₃O₂); MS (ESI): 406 (M+H⁺).

Beispiel 46

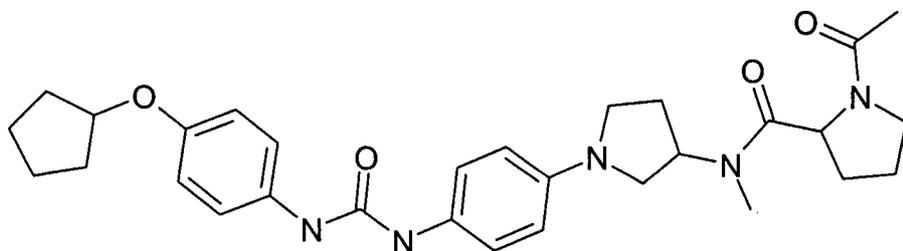
Tetrahydro-furan-2-carbonsäure(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



[0142] Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit Tetrahydro-furan-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 492,62 (C₂₈H₃₆N₄O₄); MS (ESI): 493 (M+H⁺).

Beispiel 47

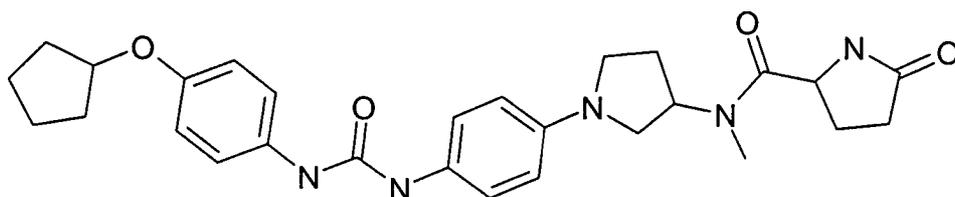
1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



[0143] Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 533,68 (C₃₀H₃₉N₅O₄); MS (ESI): 534 (M+H⁺).

Beispiel 48

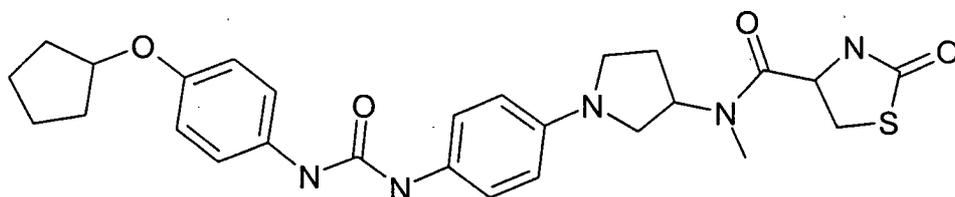
5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



[0144] Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 505,62 (C₂₈H₃₅N₅O₄); MS (ESI): 506 (M+H⁺).

Beispiel 49

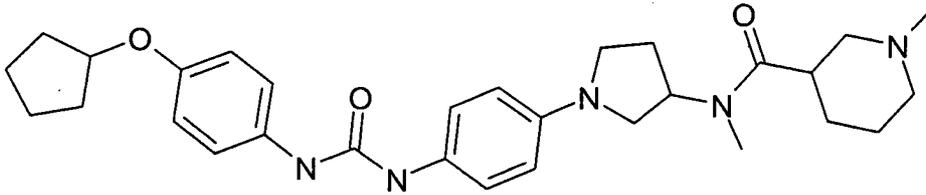
2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



[0145] Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 523,66 (C₂₇H₃₃N₅O₄S); MS (ESI): 524 (M+H⁺).

Beispiel 50

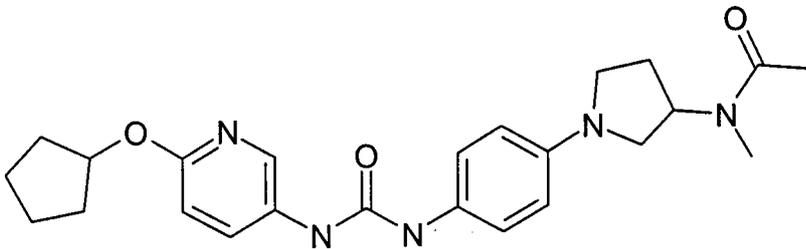
1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



[0146] Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 519,69 (C₃₀H₄₁N₅O₃); MS (ESI): 520 (M+H⁺).

Beispiel 51

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



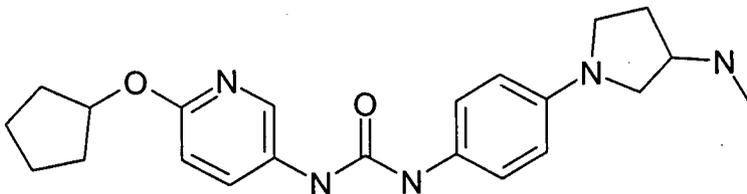
[0147] Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann 6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,55 (C₂₄H₃₁N₅O₃); MS (ESI): 438 (M+H⁺).

6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin

[0148] Eine Mischung aus 5-Nitro-pyridin-2-ol (14,0 g), Bromcyclopentan (8,0 g), Kaliumcarbonat (14 g) und DMF (200 mL) wurde für 6 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Das erhaltene Produkt (2-Cyclopentyloxy-5-nitro-pyridin) wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 178,24 (C₁₀H₁₄N₂O); MS (ESI): 179 (M+H⁺).

Beispiel 52

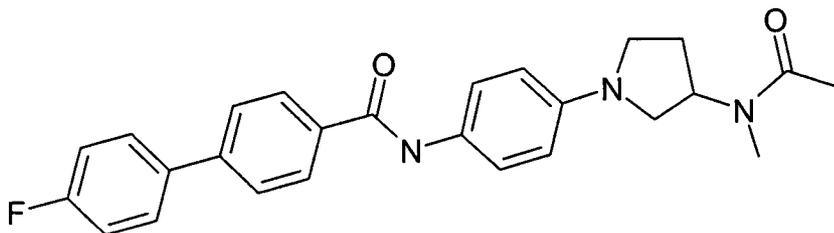
1-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



[0149] Nach Methode D wurde N-(1-{4-[3-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid mit Natronlauge behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,51 (C₂₂H₂₉N₅O₂); MS (ESI): 395 (M+H⁺).

Beispiel 53

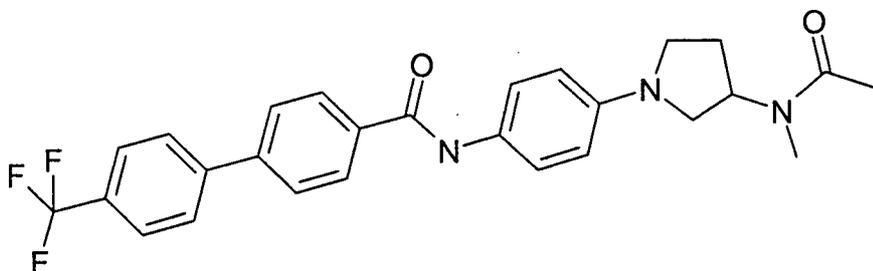
4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



[0150] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 431,51 (C₂₆H₂₆FN₃O₂); MS (ESI): 432 (M+H⁺).

Beispiel 54

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



[0151] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 481,52 (C₂₇H₂₆F₃N₃O₂); MS (ESI): 482 (M+H⁺).

Beispiele 55-103

[0152] Nach Methode E wurde 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Beispiele 104-144

[0153] Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Beispiele 145-185

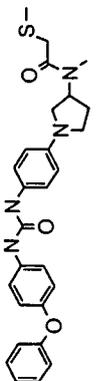
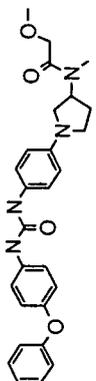
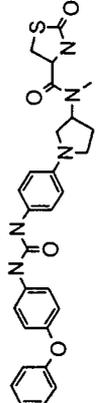
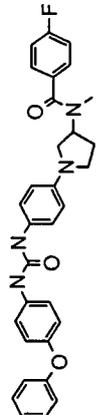
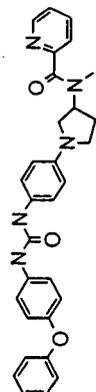
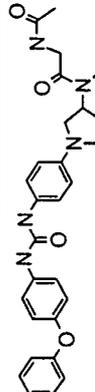
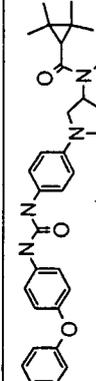
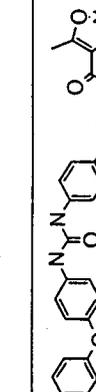
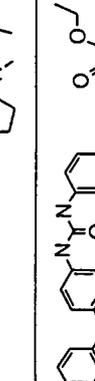
[0154] Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

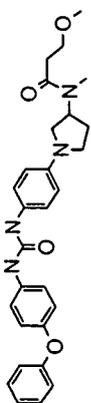
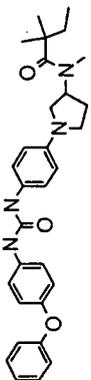
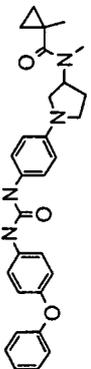
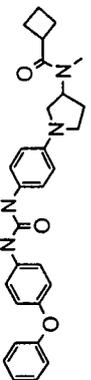
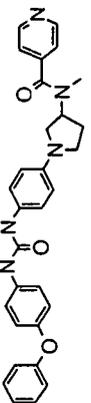
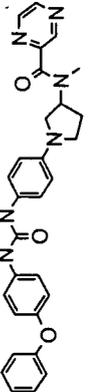
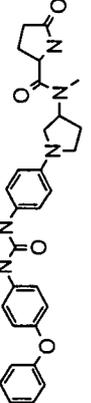
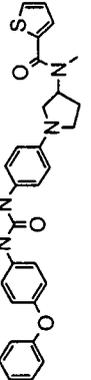
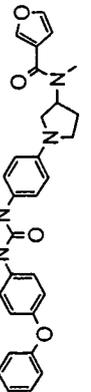
Beispiele 186-234

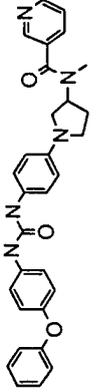
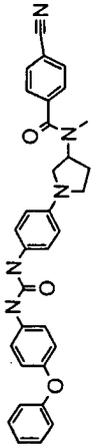
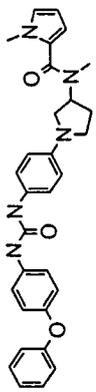
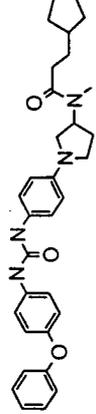
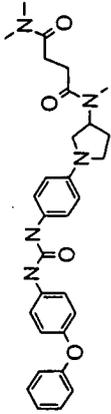
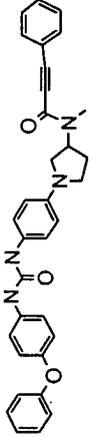
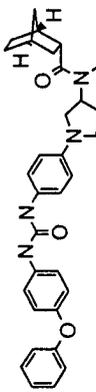
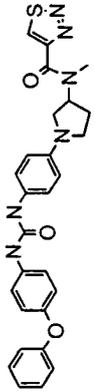
[0155] Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit verschiedenen Aminen umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

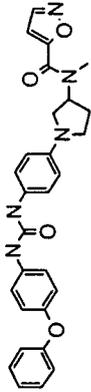
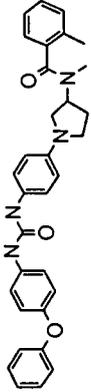
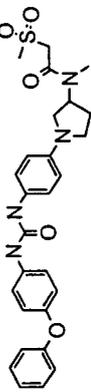
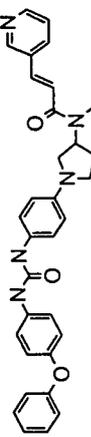
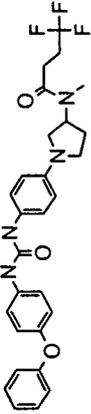
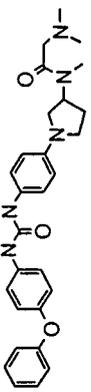
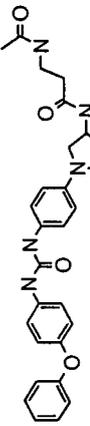
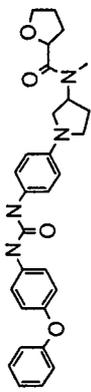
Tabelle 2

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

| | | | | | |
|----|---|--|-------------|--------|-----|
| 62 |  | N-Methyl-2-methylsulfanyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H30N4O3S | 490,63 | 491 |
| 63 |  | 2-Methoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H30N4O4 | 474,56 | 475 |
| 64 |  | 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C28H29N5O4S | 531,64 | 532 |
| 65 |  | 4-Fluor-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid | C31H29FN4O3 | 524,60 | 525 |
| 66 |  | Pyridin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H29N5O3 | 507,60 | 508 |
| 67 |  | 2-Acetylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H31N5O4 | 501,59 | 502 |
| 68 |  | 2,2,3,3-Tetramethyl-cyclopropanecarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C32H38N4O3 | 526,68 | 527 |
| 69 |  | 3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H31N5O4 | 525,61 | 526 |
| 70 |  | 2-Ethoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H32N4O4 | 488,59 | 489 |

| | | | | | |
|----|---|--|-------------|--------|-----|
| 71 |  | 3-Methoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid | C28H32N4O4 | 488,59 | 489 |
| 72 |  | 2,2,N-Trimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid | C30H36N4O3 | 500,65 | 501 |
| 73 |  | 1-Methyl-cyclopropancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H32N4O3 | 484,60 | 485 |
| 74 |  | Cyclobutancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H32N4O3 | 484,60 | 485 |
| 75 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-isonicotinamid | C30H29N5O3 | 507,60 | 508 |
| 76 |  | Pyrazine-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H28N6O3 | 508,58 | 509 |
| 77 |  | 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H31N5O4 | 513,60 | 514 |
| 78 |  | Thiophene-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H28N4O3S | 512,64 | 513 |
| 79 |  | Furan-3-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H28N4O4 | 496,57 | 497 |

| | | | | | |
|----|---|---|-------------|--------|-----|
| 80 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-nicotinamid | C30H29N5O3 | 507,60 | 508 |
| 81 |  | 4-Cyano-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid | C32H29N5O3 | 531,62 | 532 |
| 82 |  | 1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H31N5O3 | 509,61 | 510 |
| 83 |  | 3-Cyclopentyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid | C32H38N4O3 | 526,68 | 527 |
| 84 |  | N,N,N'-Trimethyl-N'-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-succinamid | C30H35N5O4 | 529,64 | 530 |
| 85 |  | 3-Phenyl-propionsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C33H30N4O3 | 530,63 | 531 |
| 86 |  | (1R,4S)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C32H36N4O3 | 524,67 | 525 |
| 87 |  | [1,2,3]Thiadiazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C27H26N6O3S | 514,61 | 515 |

| | | | | | |
|----|---|---|--------------|--------|-----|
| 88 |  | Isoxazole-5-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C28H27N5O4 | 497,56 | 498 |
| 89 |  | 2,N-Dimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid | C32H32N4O3 | 520,64 | 521 |
| 90 |  | 2-Methanesulfonyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H30N4O5S | 522,63 | 523 |
| 91 |  | (E)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid | C32H31N5O3 | 533,64 | 534 |
| 92 |  | 4,4,4-Trifluor-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid | C28H29F3N4O3 | 526,56 | 527 |
| 93 |  | 2-Dimethylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H33N5O3 | 487,61 | 488 |
| 94 |  | 3-Acetylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid | C29H33N5O4 | 515,62 | 516 |
| 95 |  | Tetrahydro-furan-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H32N4O4 | 500,60 | 501 |

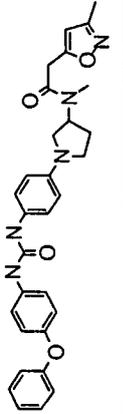
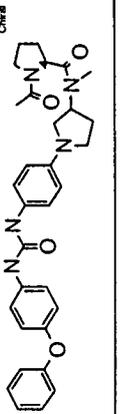
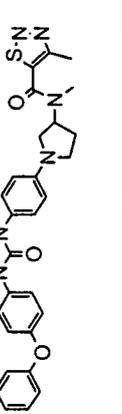
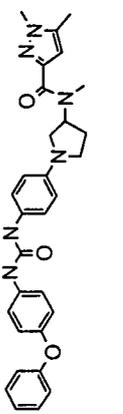
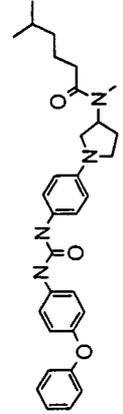
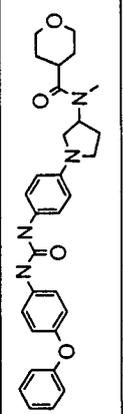
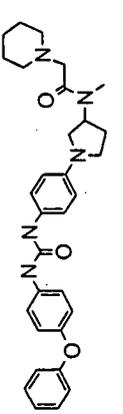
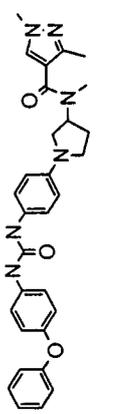
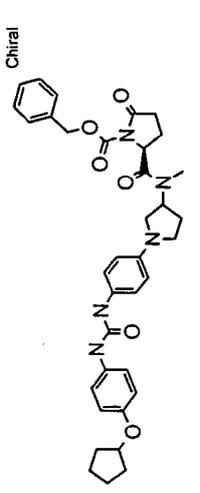
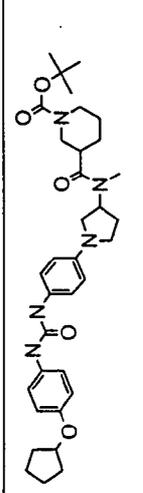
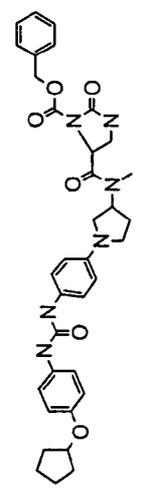
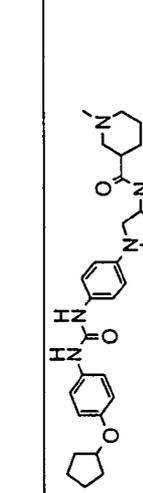
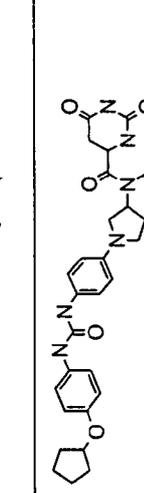
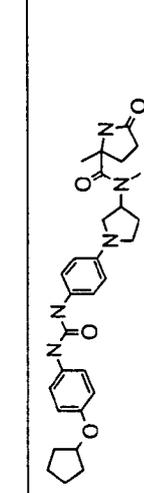
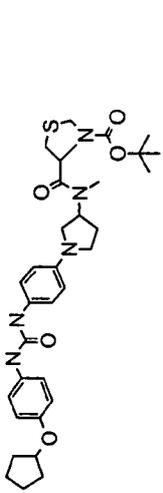
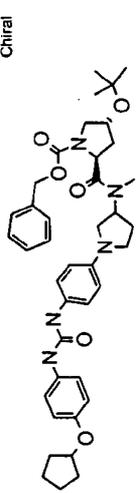
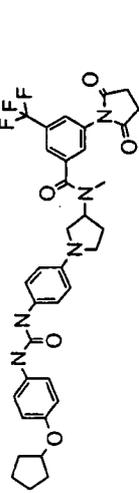
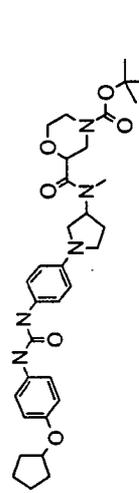
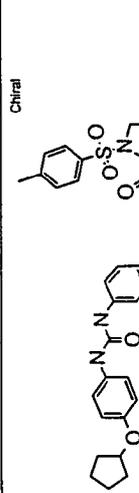
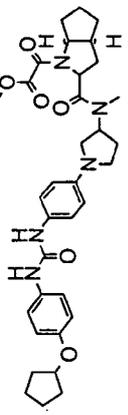
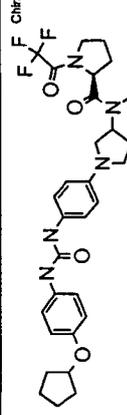
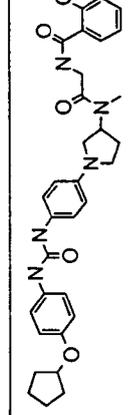
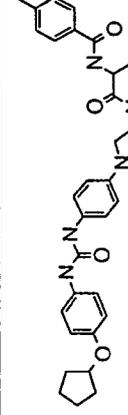
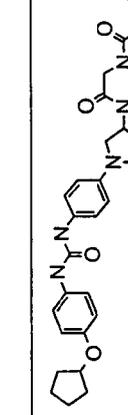
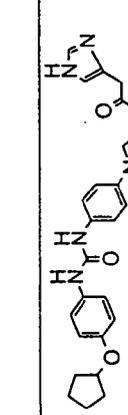
| | | | | | |
|-----|---|--|-------------|--------|-----|
| 96 |  | N-Methyl-2-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C30H31N5O4 | 525,61 | 526 |
| 97 |  | (S)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C31H35N5O4 | 541,66 | 542 |
| 98 |  | 4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C28H28N6O3S | 528,64 | 529 |
| 99 |  | 1,5-Dimethyl-1H-pyrazole-3-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H32N6O3 | 524,63 | 525 |
| 100 |  | 5-Methyl-hexanoic acid methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C31H38N4O3 | 514,67 | 515 |
| 101 |  | Tetrahydro-pyran-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H34N4O4 | 514,63 | 515 |
| 102 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-piperidin-1-yl-acetamid | C31H37N5O3 | 527,67 | 528 |
| 103 |  | 1,3-Dimethyl-1H-pyrazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H32N6O3 | 524,63 | 525 |

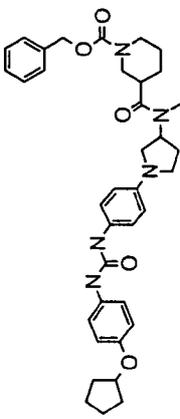
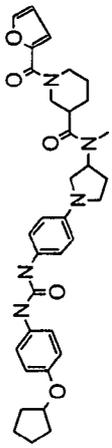
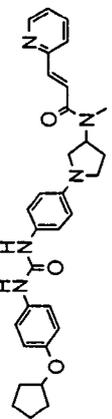
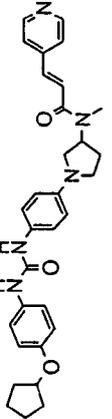
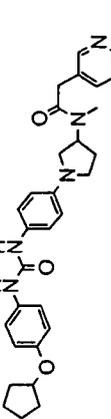
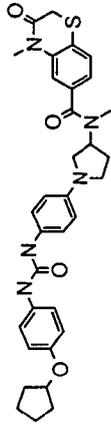
Tabelle 3

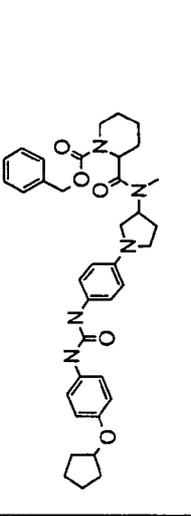
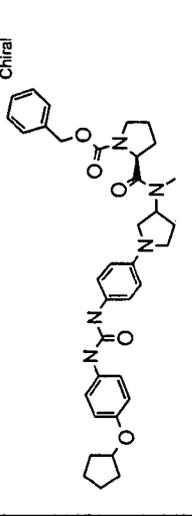
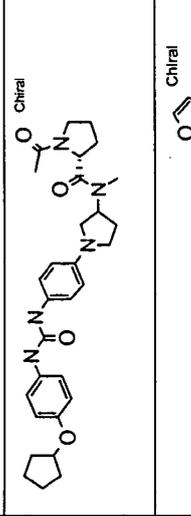
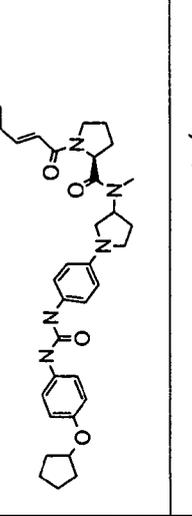
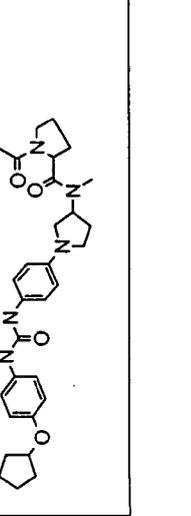
| Bsp. No. | Struktur | Name | Summenformel | Molekulargewicht | M+H+ |
|----------|---------------|---|--------------|------------------|------|
| 104 | <p>Chiral</p> | (S)-5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl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

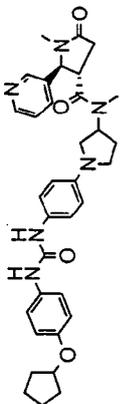
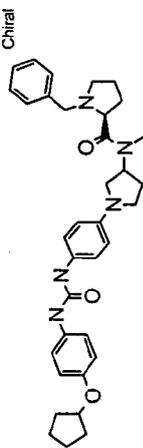
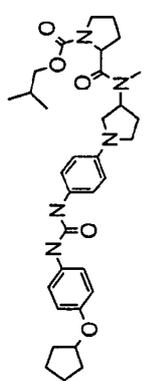
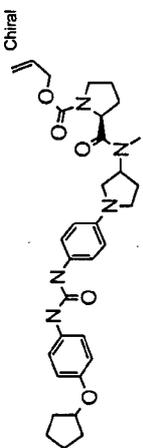
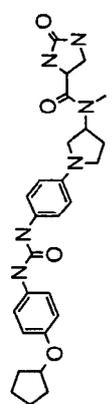
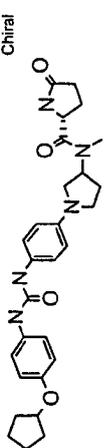
| | | | | | |
|-----|---|--|------------|--------|-----|
| 107 |  | (S)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester | C36H41N5O6 | 639,76 | 640 |
| 108 |  | 3-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester | C34H47N5O5 | 605,78 | 606 |
| 109 |  | 5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl ester | C35H40N6O6 | 640,75 | 641 |
| 110 |  | 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C30H41N5O3 | 519,69 | 520 |
| 111 |  | 2,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C28H34N6O5 | 534,62 | 535 |
| 112 |  | 2-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C29H37N5O4 | 519,65 | 520 |

| | | | | | |
|-----|---|---|--------------|--------|-----|
| 113 |  | 4-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-thiazolidin-3-carbonsäure tert-butylester | C32H43N5O5S | 609,79 | 610 |
| 114 | <small>Chiral</small>  | (2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzylester | C40H51N5O6 | 697,88 | 698 |
| 115 |  | N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-N-methyl-5-trifluormethyl-benzamid | C35H36F3N5O5 | 663,70 | 664 |
| 116 |  | 2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-morpholine-4-carbonsäure tert-butylester | C33H45N5O6 | 607,76 | 608 |
| 117 | <small>Chiral</small>  | (R)-1-(Toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H43N5O5S | 645,83 | 646 |

| | | | | | |
|-----|--|--|--------------|--------|-----|
| 118 |  | {(3aS,6aS)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-yl]-oxo-acetic acid methyl ester | C34H43N5O6 | 617,75 | 618 |
| 119 |  | (S)-1-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C30H36F3N5O4 | 587,65 | 588 |
| 120 |  | 2-Chlor-N-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-benzamid | C32H36ClN5O4 | 590,13 | 590 |
| 121 |  | N-{1-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-ethyl}-4-methyl-benzamid | C34H41N5O4 | 583,74 | 584 |
| 122 |  | N-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-3,3-dimethyl-butyramid | C31H43N5O4 | 549,72 | 550 |
| 123 |  | N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-N-methyl-acetamid | C28H34N6O3 | 502,62 | 503 |

| | | | | | |
|-----|---|--|-------------|--------|-----|
| 124 |  | 3-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester | C37H45N5O5 | 639,80 | 640 |
| 125 |  | 1-(Furan-2-carbonyl)-piperidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C34H41N5O5 | 599,74 | 600 |
| 126 |  | (E)-N-(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-3-pyridin-2-yl-acrylamid | C31H35N5O3 | 525,66 | 526 |
| 127 |  | (E)-N-(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-3-pyridin-4-yl-acrylamid | C31H35N5O3 | 525,66 | 526 |
| 128 |  | N-(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-2-pyridin-3-yl-acetamid | C30H35N5O3 | 513,65 | 514 |
| 129 |  | 4-Methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazine-6-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C33H37N5O4S | 599,76 | 600 |

| | | | | | |
|-----|---|--|------------|--------|-----|
| 130 |  | 2-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester | C37H45N5O5 | 639,80 | 640 |
| 131 |  | (S)-2-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester | C36H43N5O5 | 625,77 | 626 |
| 132 |  | (R)-1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C30H39N5O4 | 533,68 | 534 |
| 133 |  | (S)-1-((E)-3-Furan-2-yl-acryloyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H41N5O5 | 611,75 | 612 |
| 134 |  | 1-(2,2-Dimethyl-propionyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C33H45N5O4 | 575,76 | 576 |

| | | | | | |
|-----|---|---|------------|--------|-----|
| 135 |  | (trans)-1-Methyl-5-oxo-2-pyridin-3-yl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C34H40N6O4 | 596,74 | 597 |
| 136 |  | (S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H43N5O3 | 581,76 | 582 |
| 137 |  | 2-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure isobutylester | C33H45N5O5 | 591,76 | 592 |
| 138 |  | (S)-2-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure allyl ester | C32H41N5O5 | 575,71 | 576 |
| 139 |  | 2-Oxo-imidazolidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C27H34N6O4 | 506,61 | 507 |
| 140 |  | (R)-5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C28H35N5O4 | 505,62 | 506 |

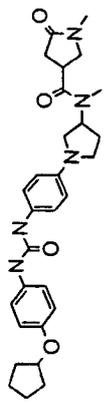
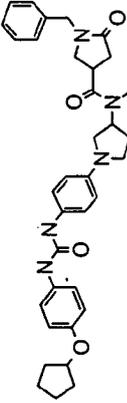
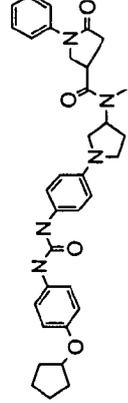
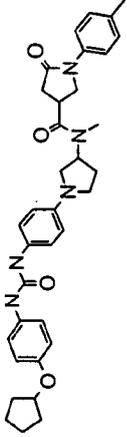
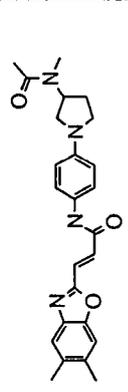
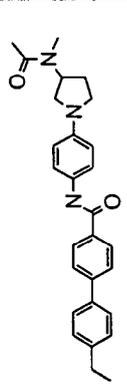
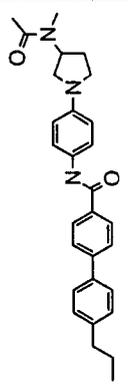
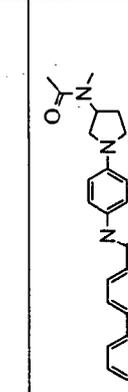
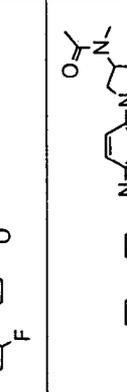
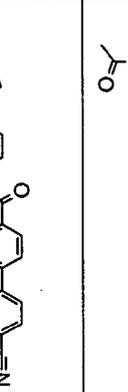
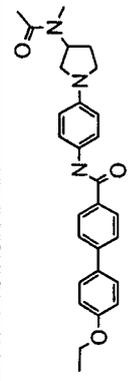
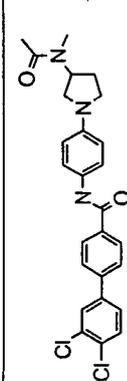
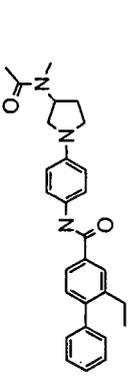
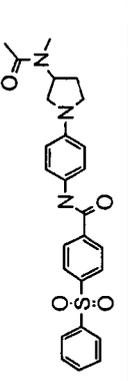
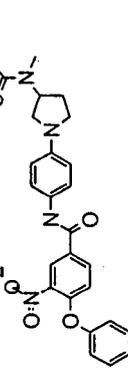
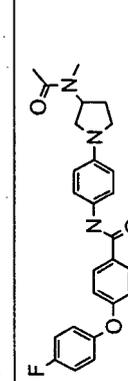
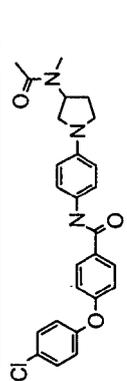
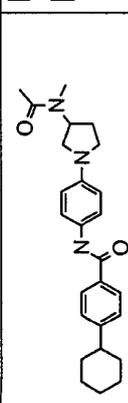
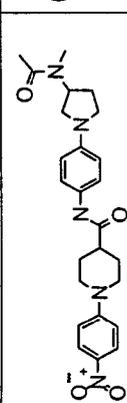
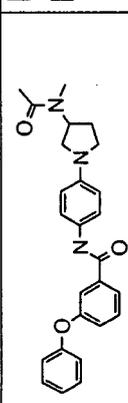
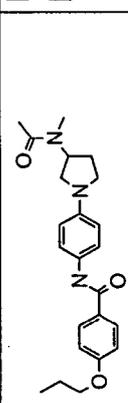
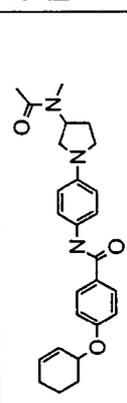
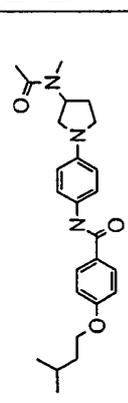
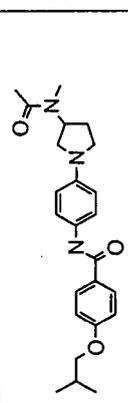
| | | | | | |
|-----|---|---|------------|--------|-----|
| 141 |  | 1-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C29H37N5O4 | 519,65 | 520 |
| 142 |  | 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H41N5O4 | 595,75 | 596 |
| 143 |  | 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C34H39N5O4 | 581,72 | 582 |
| 144 |  | 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H41N5O4 | 595,75 | 596 |

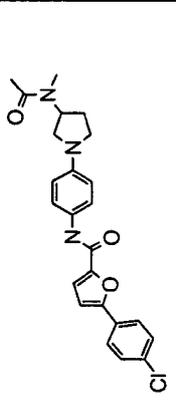
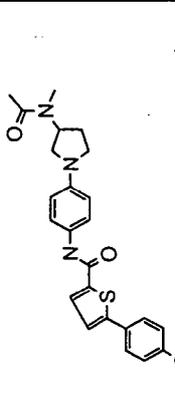
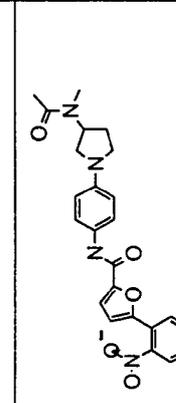
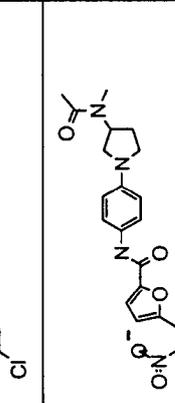
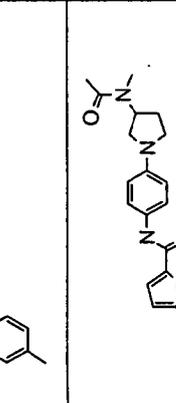
Tabelle 4

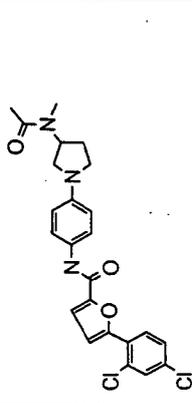
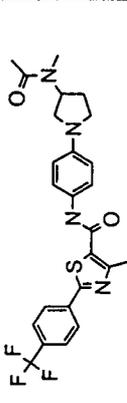
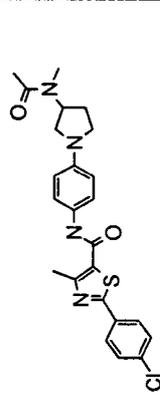
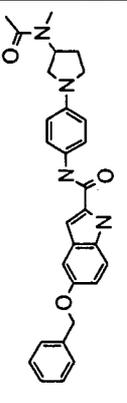
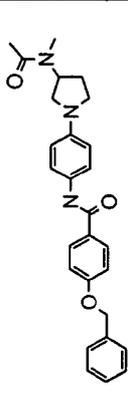
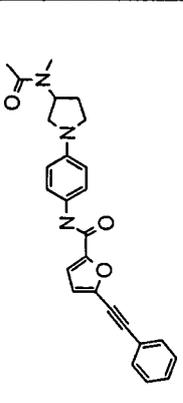
| Bsp. No. | Struktur | Name | Summenformel | Molekulargewicht | M+H+ |
|----------|----------|------|--------------|------------------|------|
|----------|----------|------|--------------|------------------|------|

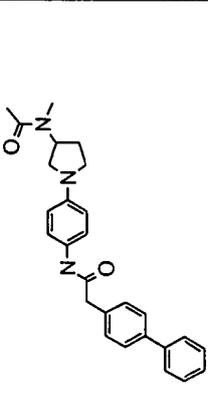
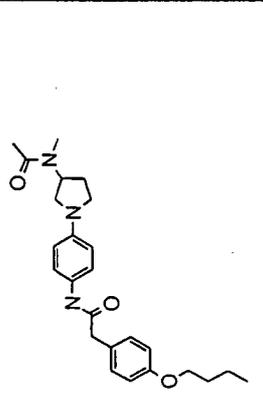
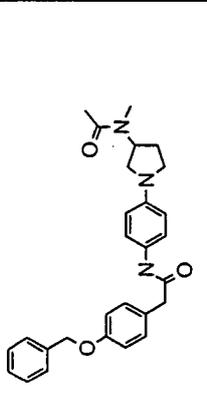
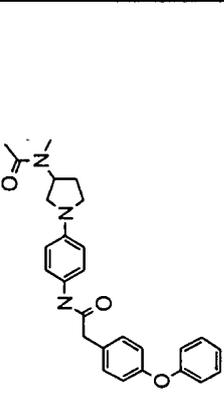
| | | | | | |
|-----|--|---|--------------|--------|-----|
| 145 |  | (E)-N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-(5,6-dimethyl-benzoxazol-2-yl)-acrylamid | C25H28N4O3 | 432,53 | 433 |
| 146 |  | 4'-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C28H31N3O2 | 441,58 | 442 |
| 147 |  | 4'-Propyl-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C29H33N3O2 | 455,61 | 456 |
| 148 |  | 2'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H26FN3O2 | 431,51 | 432 |
| 149 |  | 4'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C27H26N4O2 | 438,53 | 439 |
| 150 |  | 4'-Bromo-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H26BrN3O2 | 492,42 | 492 |

| | | | | | |
|-----|---|---|-------------------|--------|-----|
| 151 |  | 4'-Ethoxy-biphenyl-4-carbonsäure[4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-amid | C28H31N3O3 | 457,58 | 458 |
| 152 |  | 3',4'-Dichlor-biphenyl-4-carbonsäure[4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-amid | C26H25Cl2N3O 2 | 482,41 | 482 |
| 153 |  | 2-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure[4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-amid | C28H31N3O2 | 441,58 | 442 |
| 154 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-benzenesulfonyl-benzamid | C26H27N3O4S | 477,59 | 478 |
| 156 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(4-chlor-phenoxy)-3-nitro-benzamid | C26H25ClN3O5 | 508,97 | 509 |
| 157 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(4-fluor-phenoxy)-benzamid | C26H26FN3O3 | 447,51 | 448 |
| 158 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(4-chlor-phenoxy)-benzamid | C26H26ClN3O3 | 463,97 | 464 |

| | | | | | |
|-----|---|---|------------|--------|-----|
| 159 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-cyclohexyl-benzamid | C26H33N3O2 | 419,57 | 420 |
| 160 |  | 1-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31N5O4 | 465,56 | 466 |
| 161 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-phenoxy-benzamid | C26H27N3O3 | 429,52 | 430 |
| 162 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-propoxy-benzamid | C23H29N3O3 | 395,51 | 396 |
| 163 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(cyclohex-2-enyloxy)-benzamid | C26H31N3O3 | 433,56 | 434 |
| 164 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(3-methyl-butoxy)-benzamid | C25H33N3O3 | 423,56 | 424 |
| 165 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-isobutoxy-benzamid | C24H31N3O3 | 409,53 | 410 |

| | | | | | |
|-----|--|--|--------------|--------|-----|
| 166 |  | 5-(4-Chlor-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H24ClN3O3 | 437,93 | 438 |
| 167 |  | 5-(4-Methoxy-phenyl)-thiophene-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H27N3O3S | 449,58 | 450 |
| 168 |  | 5-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H23ClN3O5 | 482,93 | 483 |
| 169 |  | 5-(4-Methyl-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H26N3O5 | 462,51 | 463 |
| 170 |  | 5-(4-Fluor-phenyl)-thiophene-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H24FN3O2S | 437,54 | 438 |

| | | | | | |
|-----|---|--|-------------------|--------|-----|
| 171 |  | 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-furan-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid | C24H23Cl2N3O 3 | 472,38 | 472 |
| 172 |  | 4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid | C25H25F3N4O2 S | 502,56 | 503 |
| 173 |  | 2-(4-Chlor-phenyl)-4-methyl-thiazole-5-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid | C24H25ClN4O2 S | 469,01 | 469 |
| 174 |  | 5-Benzyloxy-1H-indole-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid | C29H30N4O3 | 482,59 | 483 |
| 175 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-benzyloxy-benzamid | C27H29N3O3 | 443,55 | 444 |
| 176 |  | 5-Phenylethynyl-furan-2-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid | C26H25N3O3 | 427,51 | 428 |

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

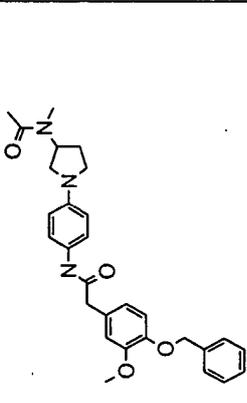
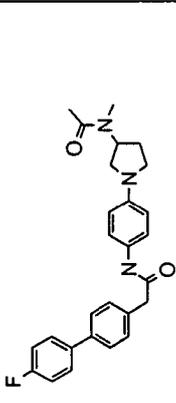
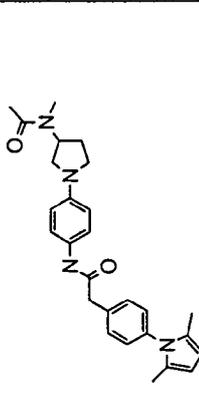
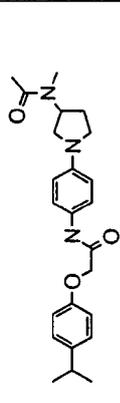
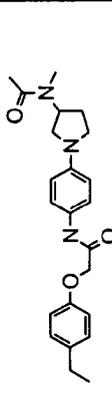
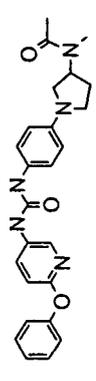
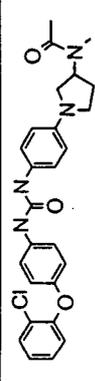
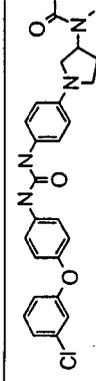
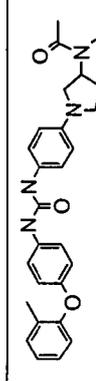
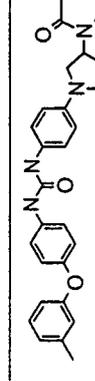
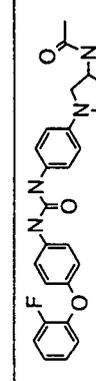
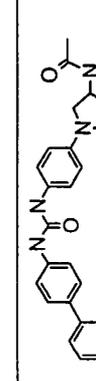
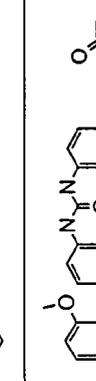
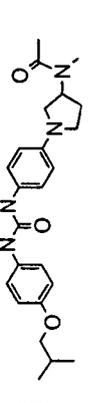
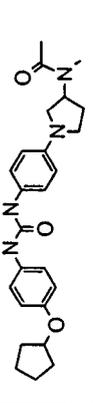
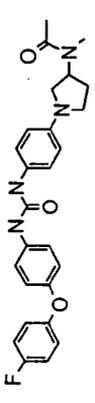
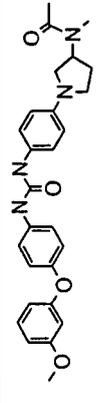
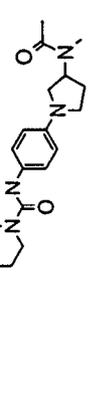
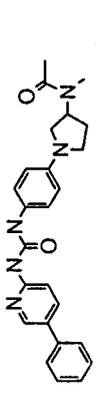
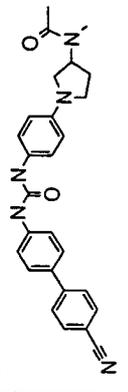
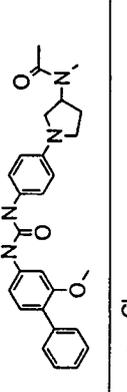
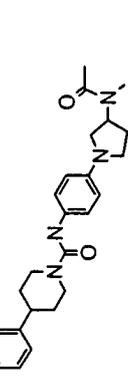
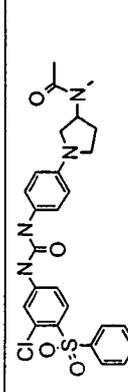
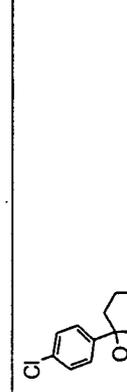
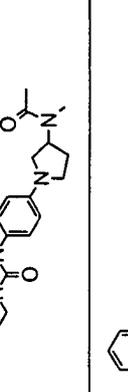
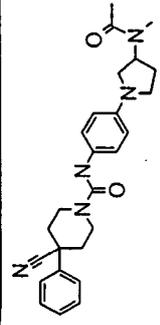
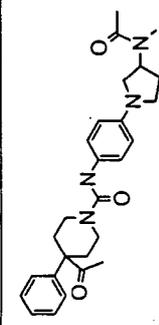
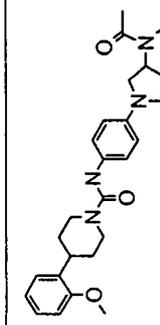
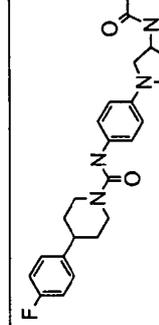
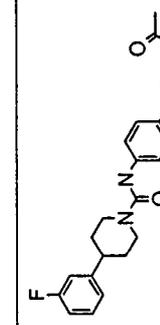
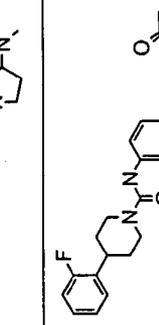
| | | | | | |
|-----|---|---|-------------|--------|-----|
| 181 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-acetamid | C29H33N3O4 | 487,60 | 488 |
| 182 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-acetamid |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

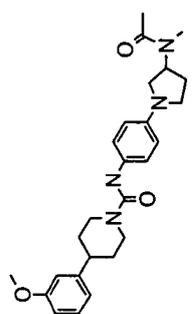
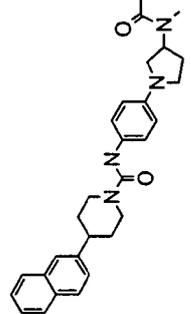
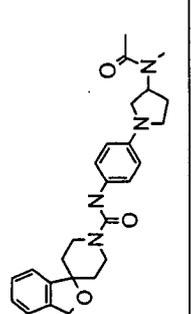
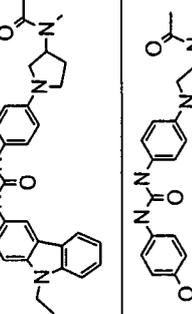
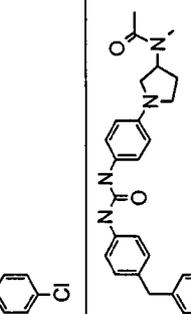
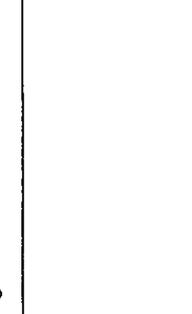
Tabelle 5

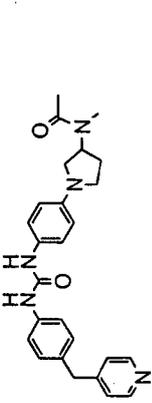
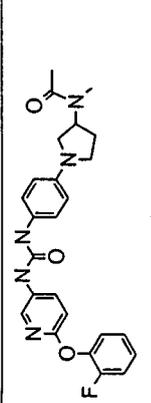
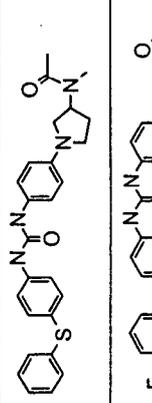
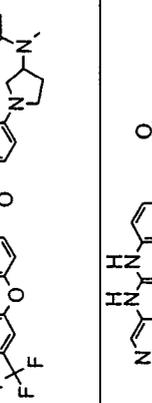
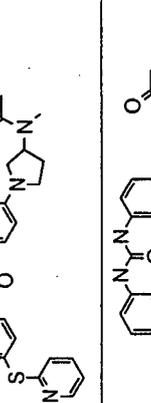
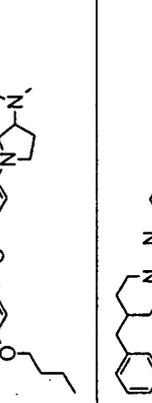
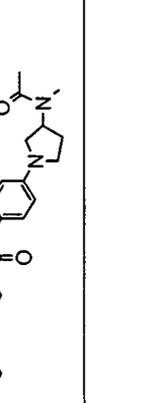
| Bsp. No. | Struktur | Name | Summenformel | Molekulargewicht | M+H+ |
|----------|---|---|---|------------------|------|
| 186 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃ | 445,53 | 446 |
| 187 |  | N-[1-(4-{3-[4-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)]-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ | 478,98 | 479 |
| 188 |  | N-[1-(4-{3-[4-(3-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)]-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ | 478,98 | 479 |
| 189 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-o-tolyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 458,57 | 459 |
| 190 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-m-tolyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 458,57 | 459 |
| 191 |  | N-[1-(4-{3-[4-(2-Fluor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)]-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₃ | 462,53 | 463 |
| 192 |  | N-{1-[4-(3-Biphenyl-4-yl-ureido)-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 428,54 | 429 |
| 193 |  | N-[1-(4-{3-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)]-N-methyl-acetamid | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₄ | 474,56 | 475 |

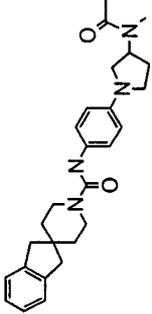
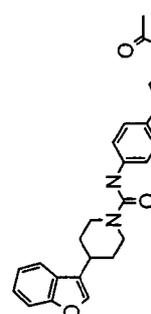
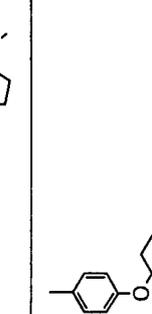
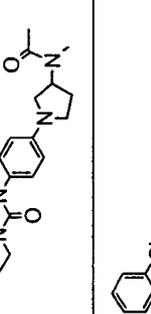
| | | | | | |
|-----|---|--|-------------|--------|-----|
| 194 |  | N-(1-{4-[3-(4-Isobutoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C24H32N4O3 | 424,55 | 425 |
| 195 |  | N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C25H32N4O3 | 436,56 |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

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

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

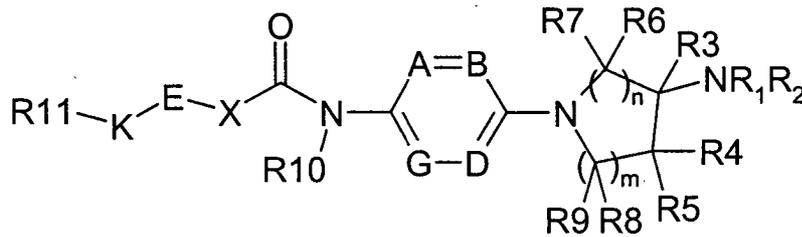
| | | | | | |
|-----|---|--|--------------|--------|-----|
| 218 |  | 4-(3-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H34N4O3 | 450,59 | 451 |
| 219 |  | 4-Naphthalen-2-yl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C29H34N4O2 | 470,62 | 471 |
| 220 |  | Benzo[c]-1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-8-car {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H32N4O3 | 448,57 | 449 |
| 221 |  | N-(1-{4-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C28H31N5O2 | 469,59 | 470 |
| 222 |  | N-[1-(4-{3-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)]-N-methyl-acetamid | C26H27ClN4O3 | 478,98 | 479 |
| 223 |  | N-(1-{4-[3-(4-Benzyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C27H30N4O2 | 442,57 | 443 |

| | | | | | |
|-----|---|---|---------------|--------|-----|
| 224 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-pyridin-4-ylmethyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H30F3N5O4 | 443,55 | 444 |
| 225 |  | N-[1-(4-{3-[6-(2-Fluor-phenoxy)-pyridin-3-yl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C25H26FN5O3 | 463,52 | 464 |
| 226 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C26H28N4O2S | 460,60 | 461 |
| 227 |  | N-Methyl-N-[1-(4-{3-[4-(3-trifluormethyl-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H27F3N4O3 | 512,54 | 513 |
| 228 |  | N-Methyl-N-[1-(4-{3-[6-(pyridin-2-ylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C26H27F3N6O4S | 462,58 | 463 |
| 229 |  | N-(1-{4-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C24H32N4O3 | 424,55 | 425 |
| 230 |  | 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetylmethyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H34N4O2 | 434,59 | 435 |

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

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)_o-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R12, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkynyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

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

p 0, 1, 2;

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

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t(R39), CO(C(R37)(R38))_t(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u(R41) und COOH enthalten kann;

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

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R34 und R35 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

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

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

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

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkyl;

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

R52, R53, R54, R55, R56 unabhängig voneinander N, (C₁-C₈)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70)), CO, C≡C;

v 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl; (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)_o-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

o 0, 1, 2, 3, 4;

p 0, 1, 2;

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

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t(R39), CO(C(R37)(R38))_i(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40) und S(O)_u(R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R34 und R35 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

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

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

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

R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

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

R52, R53, R54, R55, R56 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe N, F, Cl, CF₃, NO₂, OH, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, CH₂O, N(R66), (C(R69)(R70))_v, C≡C;

v 1, 2;

R66, R67, R68, R69, R70 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

3. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R42) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2 beträgt.

4. Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass
n 1 und
m 1 oder 2 bedeuten.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

7. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

9. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

10. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen