

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-529111
(P2004-529111A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 227/16	C O 7 C 227/16	4 C O 2 3
A61K 31/085	A 6 1 K 31/085	4 C O 5 5
A61K 31/191	A 6 1 K 31/191	4 C O 8 6
A61K 31/197	A 6 1 K 31/197	4 C 2 0 6
A61K 31/235	A 6 1 K 31/235	4 H O 0 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 255 頁) 最終頁に続く	

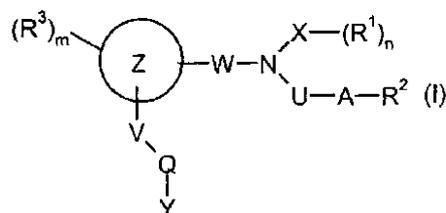
(21) 出願番号	特願2002-569830 (P2002-569830)	(71) 出願人	591063187 バイエル アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 レーフエルクーゼン (番地なし) D-51368 Leverkusen, Germany
(86) (22) 出願日	平成14年2月22日 (2002.2.22)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月8日 (2003.9.8)	(74) 代理人	100083356 弁理士 柴田 康夫
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/001891	(74) 代理人	100104592 弁理士 森住 憲一
(87) 国際公開番号	W02002/070510	(74) 代理人	100122345 弁理士 高山 繁久
(87) 国際公開日	平成14年9月12日 (2002.9.12)		
(31) 優先権主張番号	101 10 750.1		
(32) 優先日	平成13年3月7日 (2001.3.7)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬的特性を有する置換アミノジカルボン酸誘導体

(57) 【要約】

本発明は、心臓血管疾患の治療に使用される薬剤の製造における、式(1)の化合物ならびにその塩および立体異性体の使用に関する。

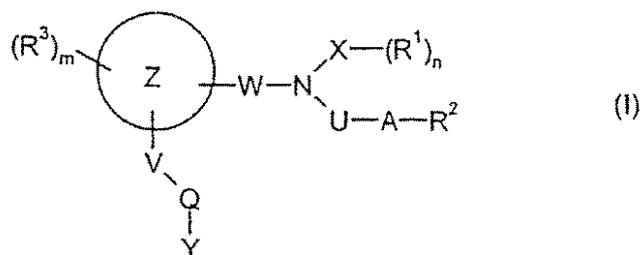


【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物、ならびにその立体異性体および塩：

【化1】



10

[式中、

Zは、フェニル環を表し、該フェニル環は、飽和、部分不飽和または芳香族の炭素環またはS、Nおよび/または0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する複素環かまたは1~9個の炭素原子およびS、Nおよび/または0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する部分不飽和または芳香族の複素環と縮合し；

Vは、不存在であるか、または0、NR⁴、NR⁴CONR⁴、NR⁴CO、NR⁴SO₂、COO、CONR⁴またはS(O)₀を表し；

R⁴は、任意に存在する他のR⁴基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6~10個の炭素原子を有するアリール、または7~18個の炭素原子を有するアリールアルキルを表し、該アリール基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

20

oは、0、1または2を表し；

Qは、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、0、S(O)_p、NR⁵、CO、NR⁵SO₂およびCONR⁵から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3~8員環を形成してもよく；

30

R⁵は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；

pは、0、1または2を表し；

Yは、水素、NR⁸R⁹、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、Nおよび0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、SR⁶、NO₂、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰、NR⁷CONR⁷R¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

40

R⁶は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R⁷は、任意に存在する他のR⁷基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または

50

分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8~18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、または R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有していてもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6~10個の炭素原子を有するアリール、6~10個の炭素原子を有する飽和炭素環、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、またはO、S、 SO 、 SO_2 、 NR^7 、 SO_2NR^7 、 $CONR^7$ 、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、カルボニルアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、ハロゲン、 SR^6 、CN、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $CONR^{15}R^{16}$ または $NR^{14}COR^{17}$ によって一~三置換されていてもよく；

R^{14} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{15} 、 R^{16} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6~10個の炭素原子を有するアリール、または式 SO_2R^{18} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{18} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{17} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

10

20

30

40

50

該環式基は、1~10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R^3 は、水素；ハロゲン；C1-6-アルコキシ、 $NR^{19}R^{20}$ および3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルから成る群から選択される1個またはそれ以上の置換基を任意に有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、またはアルコキシカルボニル（それぞれ4個までの炭素原子を有する）；CN； NO_2 ； $NR^{19}R^{20}$ ； SR^{17} ； SO_2R^{17} ；3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ、ハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CO
 NH_2 ； $CONR^{17}R^{17}$ ； SO_2NH_2 ； $SO_2NR^{17}R^{17}$ ；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ； $NHCOOR^{17}$ ； $NHCO R^{17}$ ； $NHSO_2R^{17}$ ； $NHCONH_2$ ； $OCONR^{17}R^{17}$ ； OSO_2R^{17} ； C_{2-12} -アルケニル；または C_{2-12} -アルキニル；を表し；

R^{19} および R^{20} は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1~4の整数を表し；

Wは、0、 $S(O)_q$ 、 NR^{21} 、COおよび $CONR^{21}$ から成る群から選択される基をそれぞれ有していてもよい6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレンまたは6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表すか、またはCO、 $NHCO$ または OCO を表し；

qは、0、1または2を表し；

R^{21} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

Uは、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Aは、6~10個の炭素原子を有するアリール、または1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、ハロゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、ハロアルコキシまたはアルコキシカルボニル、CN、 NO_2 または $NR^{22}R^{23}$ によって一~三置換されていてもよく；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、カルボニルアルキルまたはスルホニルアルキルを表し；

R^2 は、テトラゾリル、 $COOR^{24}$ または $CONR^{25}R^{26}$ を表し；

R^{24} は、水素、1~8個の炭素原子を有するアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{25} および R^{26} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{27} の基を表すか、または

R^{25} および R^{26} は、一緒になって、NまたはOを含有していてもよい5または6員環を形成し；

R^{27} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

Xは、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、0、 $S(O)_r$ 、 NR^{28} 、COまたは $CONR^{29}$ 、6~10個の炭素原子を有するアリールおよびアリールオキシから成る群から選択される1~3個の基をそれぞれ有していてもよく、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子がアルキル鎖を介して互いに結合して3~8員環を形成してもよく；

rは、0、1または2を表し；

10

20

30

40

50

R^{28} は、水素、1~8個の炭素原子を有するアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{29} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R^1 は、テトラゾリル、 $COOR^{30}$ 、または $CONR^{31}R^{32}$ を表し；

R^{30} は、水素、1~8個の炭素原子を有するアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{31} および R^{32} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{33} の基を表し；

R^{33} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよい]。

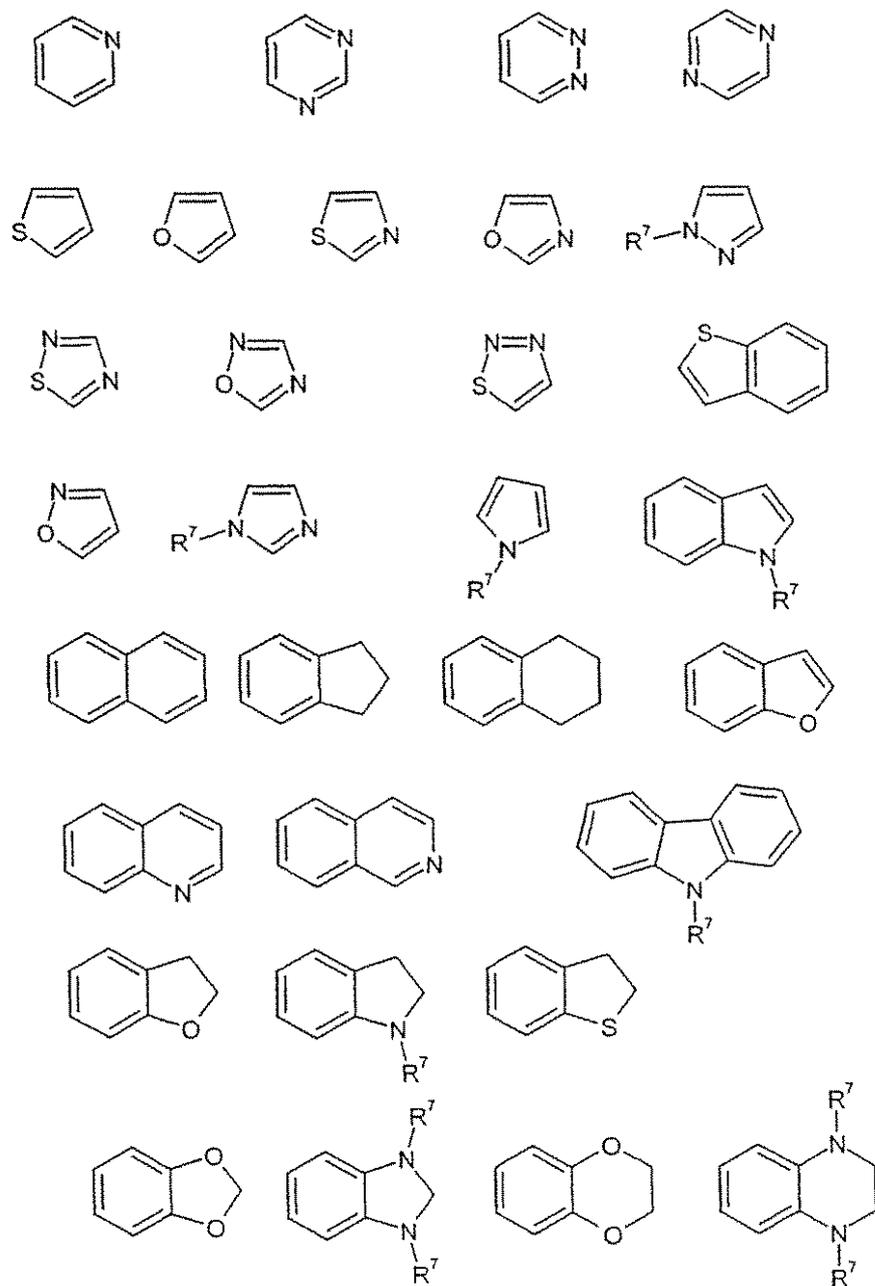
10

【請求項2】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し、

【化2】



10

20

30

基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

Vは、不存在であるか、または0、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、 COO 、 CONR^4 または S(0) を表し；

R^4 は、任意に存在する他の R^4 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6~10個の炭素原子を有するアリール、または7~18個の炭素原子を有するアリールアルキルを表し、該アリール基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

oは、0、1または2を表し；

Qは、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、0、 S(0)_p 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 および CONR^5 から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの

40

50

炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3~8員環を形成してもよく；

R^5 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；

p は、0、1または2を表し；

Y は、水素、 NR^8R^9 、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ または $CONR^{11}R^{12}$ によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^7 は、任意に存在する他の R^7 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8~18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、または R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、またはO、S、SO、 SO_2 、 NR^7 、 SO_2NR^7 、 $CONR^7$ 、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコ

10

20

30

40

50

キシ、直鎖または分岐鎖八口アルキル、直鎖または分岐鎖八口アルコキシ、カルボニルアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、八口ゲン、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R¹⁵、R¹⁶は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式SO₂R¹⁸の基を表し；

R¹⁸は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリアル基を表し、該アリアル基は、八口ゲン、CN、NO₂、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、八口アルキルまたは八口アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R¹⁷は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリアル、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、八口ゲン、CN、NO₂、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、八口アルキルまたは八口アルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R³は、水素；八口ゲン；C1-6-アルコキシ、NR¹⁹R²⁰および3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルから成る群から選択される1個またはそれ以上の置換基を任意に有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖八口アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、またはアルコキシカルボニル（それぞれ4個までの炭素原子を有する）；CN；NO₂；NR¹⁹R²⁰；SR¹⁷；SO₂R¹⁷；3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル；6個までの炭素原子を有する八口アルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CONH₂；CONR¹⁷R¹⁷；SO₂NH₂；SO₂NR¹⁷R¹⁷；12個までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ；NHCOOR¹⁷；NHCOOR¹⁷；NHSO₂R¹⁷；NHCONH₂；OCONR¹⁷R¹⁷；C₂₋₁₂-アルケニル；またはC₂₋₁₂-アルキニル；を表し；

mは、1～4の整数を表し；

Wは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニル、または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、八口ゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖八口アルキル、または直鎖または分岐鎖アルコキシによって一～三置換されていてもよく；

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよびCONR²⁹から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R²⁹は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R¹は、COOR³⁰を表し；

R³⁰は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【請求項3】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

10

20

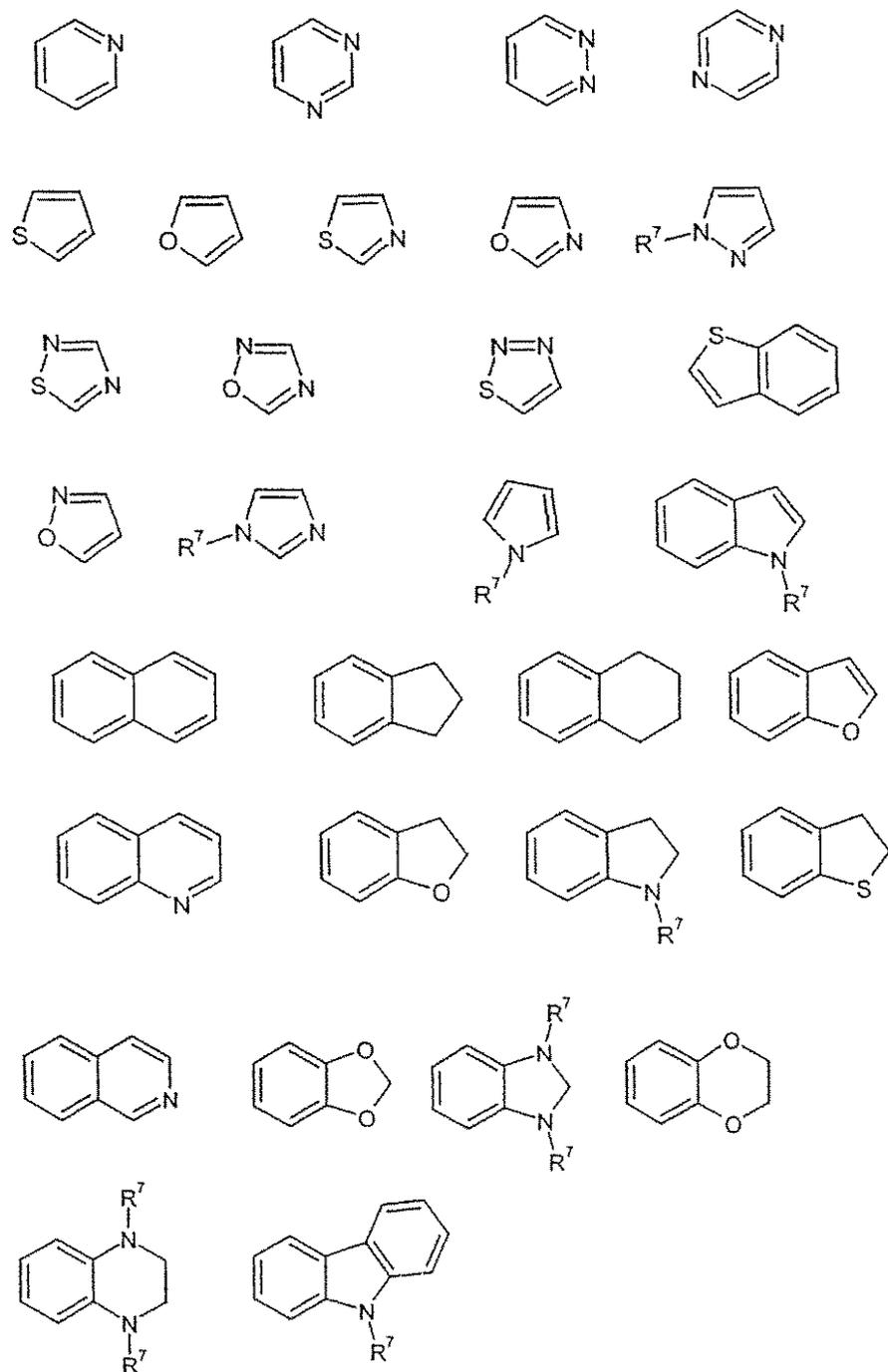
30

40

50

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し、

【化3】



10

20

30

基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

Vは、不存在であるか、またはO、S、またはNR⁴を表し；

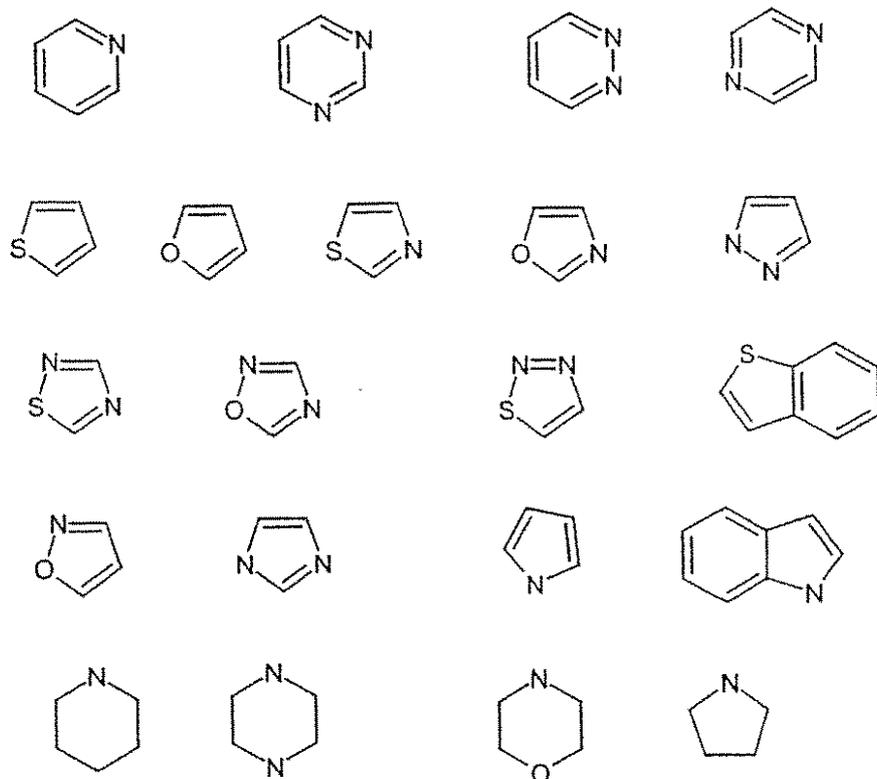
R⁴は、水素またはメチルを表し；

Qは、不存在であるか、または9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、NR⁸R⁹、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

40

【化4】



10

20

それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

30

R⁶は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し；

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく、または

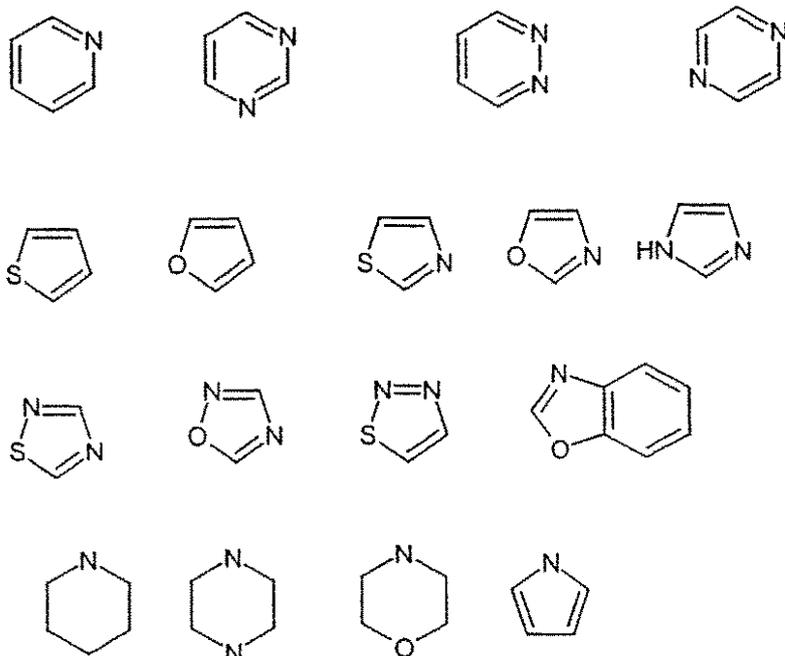
R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

40

R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく；および/または

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、

【化5】



10

20

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、NR⁴、SO₂NR⁷、CONR⁷、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

30

R¹⁷は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

40

R³は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1～2の整数を表し；

Wは、CH₂、-CH₂CH₂-、CH₂CH₂CH₂、CH=CHCH₂を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニル、ピリジル、チエニルまたはチアゾリルを表し、それらは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく；

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

50

Xは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよびCONR³⁰から成る群から選択される1~3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R³⁰は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R¹は、COOR³⁵を表し；

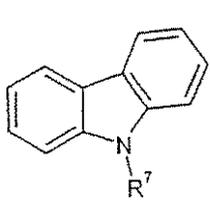
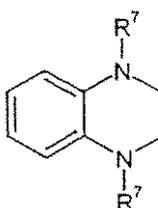
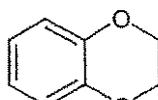
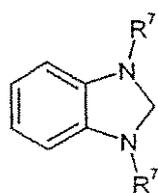
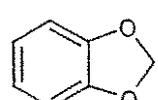
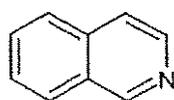
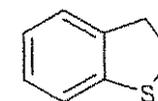
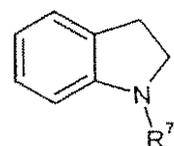
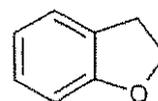
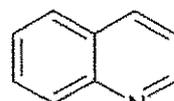
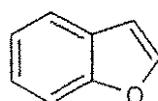
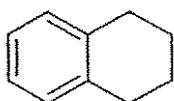
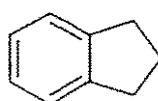
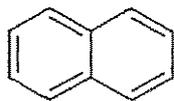
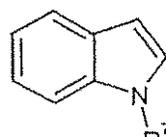
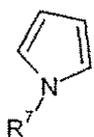
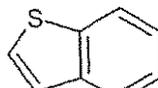
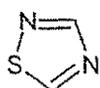
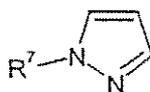
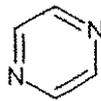
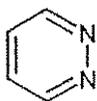
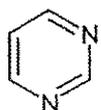
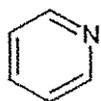
R³⁵は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【請求項4】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し、

【化6】



10

20

30

40

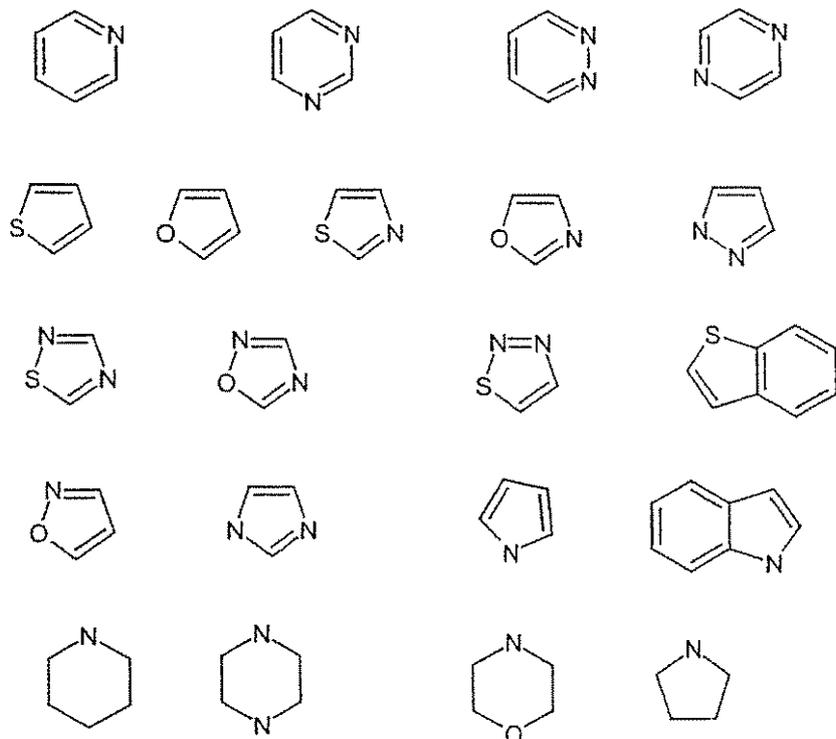
基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

Vは、0を表し；

Qは、9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、シクロヘキシル、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

【化7】



10

20

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

R⁶は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し；

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく、または

R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

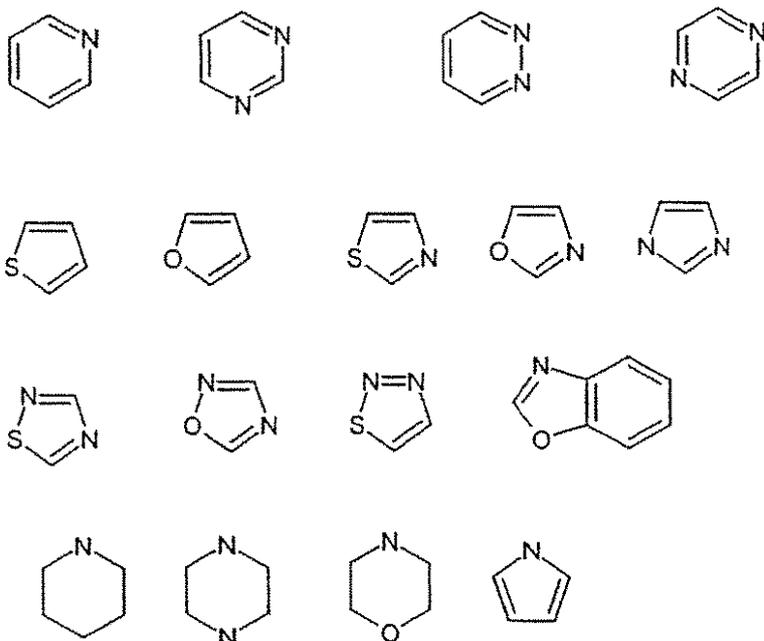
R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく；および/または

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、

30

40

【化8】



10

20

それらは、直接的に結合しているか、または0、S、SO、SO₂、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホンアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

30

R¹⁷は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

40

R³は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1～2の整数を表し；

Wは、-CH₂-または-CH₂CH₂-を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニルを表し、それは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく；

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または6個までの炭素原

50

子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニルオキシ、O、CO
およびCONR³⁰から成る群から選択される1~3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R³⁰は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~6個の炭
素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R¹は、COOR³⁵を表し；

R³⁵は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

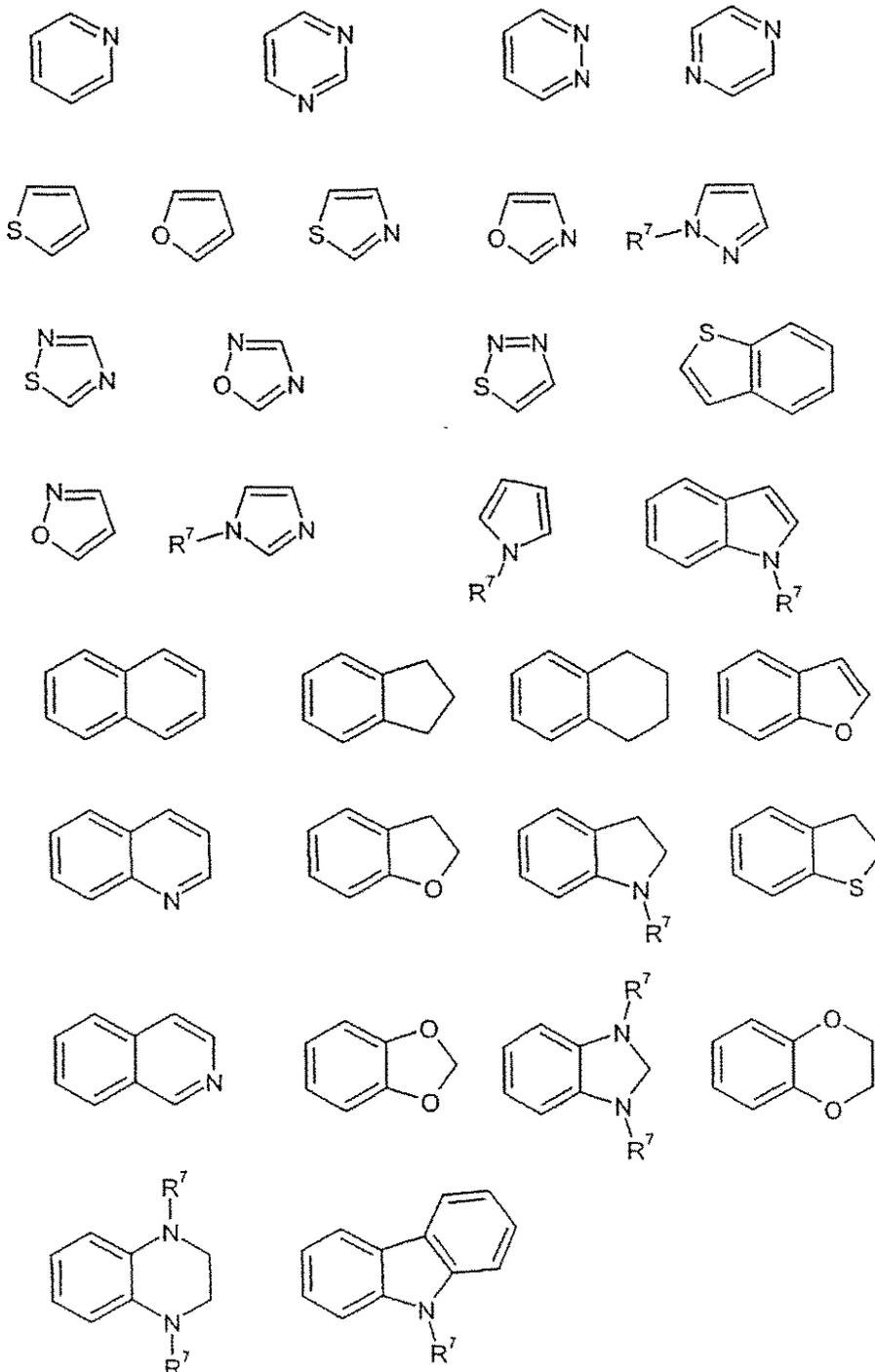
【請求項5】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し、；

10

【化9】



20

30

40

基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子

50

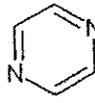
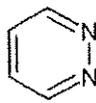
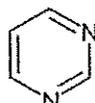
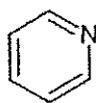
に結合していてもよく；

Vは、0を表し；

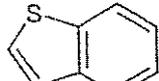
Qは、9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、シクロヘキシル、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

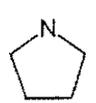
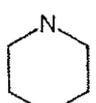
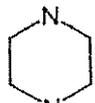
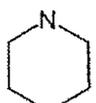
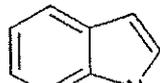
【化10】



10



20



30

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

R⁶は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し；

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく、または

40

R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

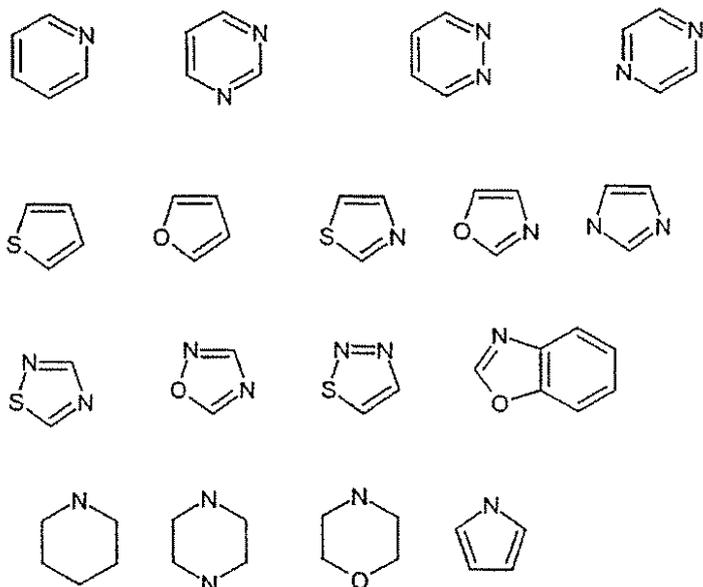
R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく；およ

50

び/または

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一～三置換されていてもよく、

【化 1 1】



10

20

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

30

R¹⁴は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R¹⁷は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または

40

該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R³は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1～2の整数を表し；

Wは、-CH₂-または-CH₂CH₂-を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニルを表し、それは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく；

50

R^2 は、COOHを表し；

Xは、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニルオキシ、O、COおよびCONR³⁰から成る群から選択される1~3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R^{30} は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R^1 は、COOHを表す。

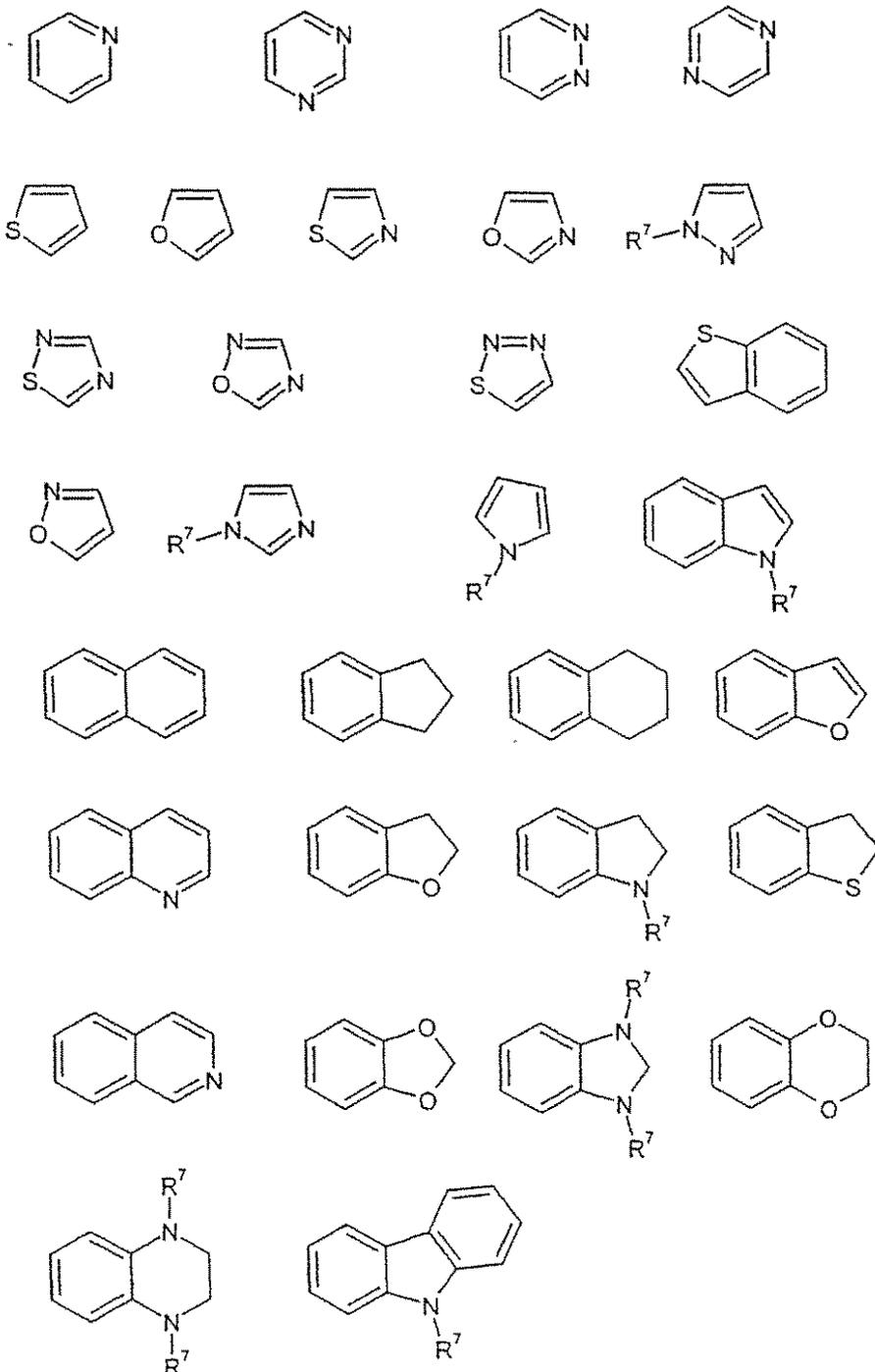
【請求項6】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

10

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し、

【化12】



20

30

40

50

基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく：

Vは、0を表し；

Qは、 CH_2 を表し；

Yは、2-フェニルエチル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-クロロフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-メチルフェニルから成る群から選択される基によって置換されているフェニルを表し；

R^3 は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1~2の整数を表し；

Wは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し；

Uは、 $-\text{CH}_2-$ を表し；

Aは、フェニルを表し、；

R^2 は、 COOH を表し、その場合、 R_2 は基Uの4位に存在し；

Xは、 $(\text{CH}_2)_4$ を表し；

R^1 は、 COOH を表す。

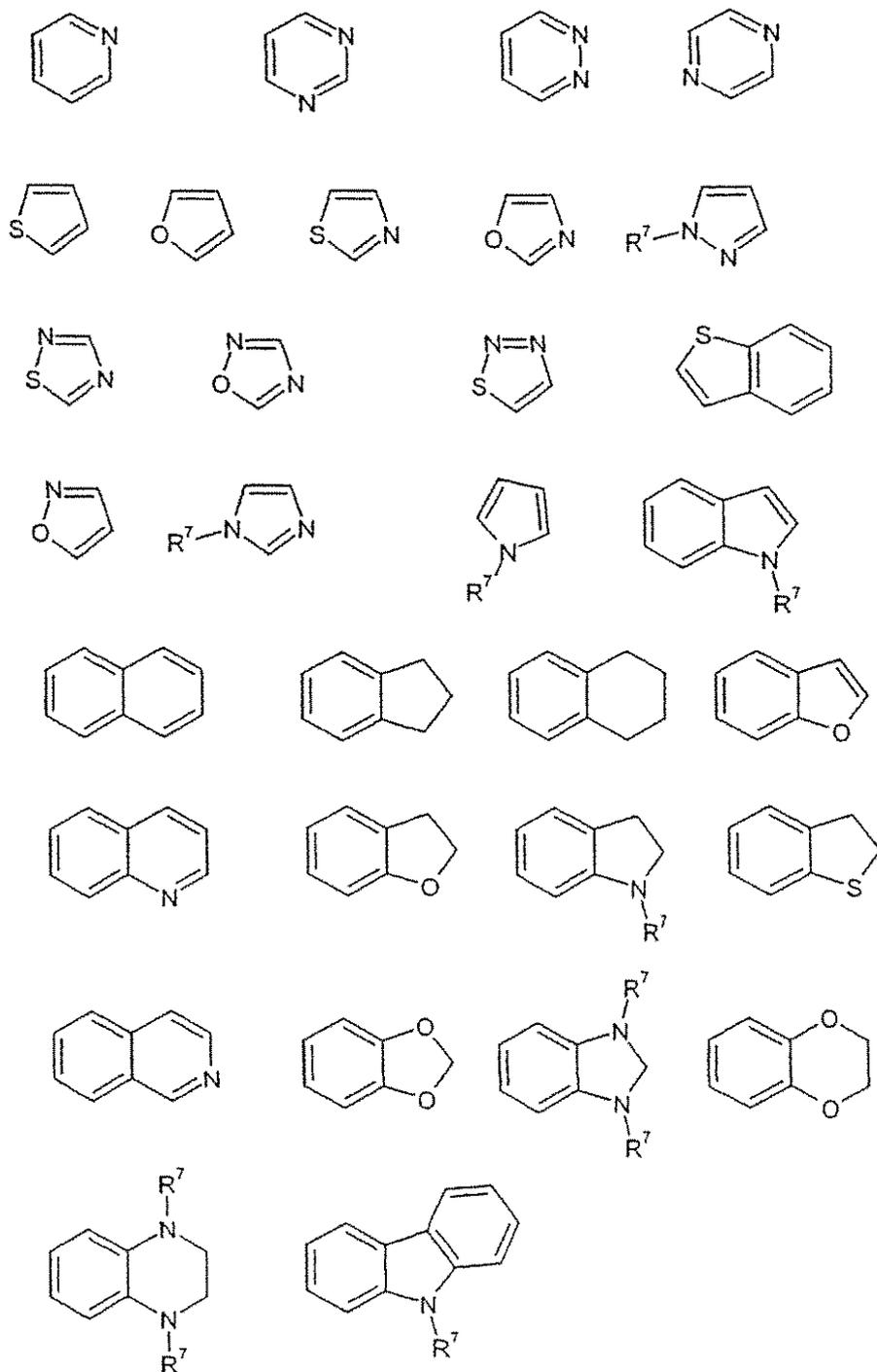
10

【請求項7】

式中の基は下記のように定義される請求項1に記載の化合物：

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し、

【化13】



10

20

30

基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

Vは、不存在であり；

Qは、その炭素原子を介してZに結合している CH_2O を表し；

Yは、2-フェニルエチル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-クロロフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、2,4-ジクロロフェニルから成る群から選択される基によって置換されているフェニルを表し；

R^3 は、水素、メチルまたは弗素を表し；

40

50

mは、1～2の整数を表し；
 Wは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し；
 Uは、 $-\text{CH}_2-$ を表し；
 Aは、フェニルを表し；
 R^2 は、 COOH を表し、その場合、 R_2 は基Uの4位に存在し；
 Xは、 $(\text{CH}_2)_4$ を表し；
 R^1 は、 COOH を表す。

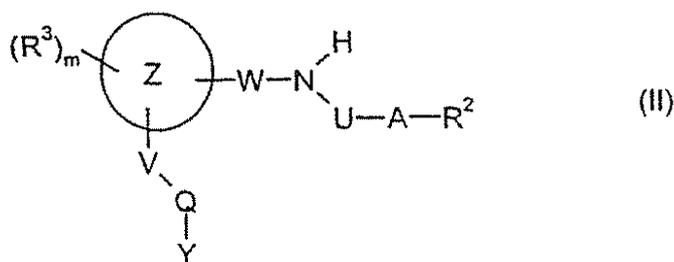
【請求項8】

一般式(Ⅰ)で示される化合物の製造方法であって、

[A] 式(Ⅱ)の化合物：

10

【化14】



20

を、式(Ⅲ)の化合物：

$\text{E}-\text{X}-\text{R}^1$ (Ⅲ)

[式中、

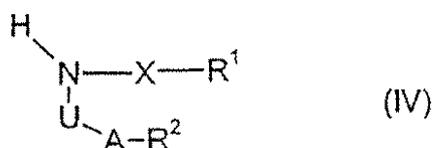
Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[B] 式(Ⅳ)の化合物：

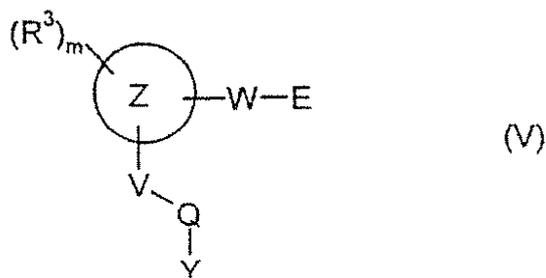
【化15】



30

を、式(Ⅴ)の化合物：

【化16】



40

[式中、

Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

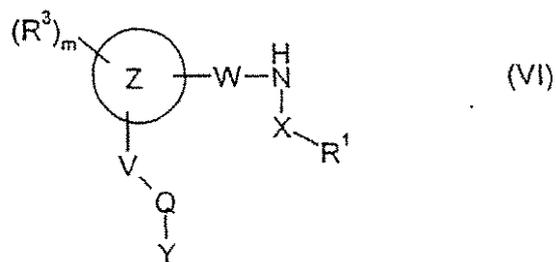
Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

50

[C] 式(VI)の化合物:

【化17】



10

を、式(VII)の化合物:

$E-U-A-R^2$ (VII)

[式中、

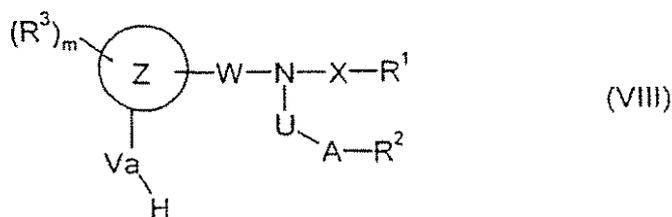
Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され;

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[D] 式(VIII)の化合物:

【化18】



20

[式中、

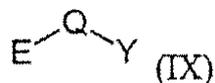
Vaは、0またはSを表し;

Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Y、Q、W、U、A、Xおよびmは前記のように定義される]

30

を、式(IX)の化合物:

【化19】



[式中、

Q、Yは、前記のように定義され;

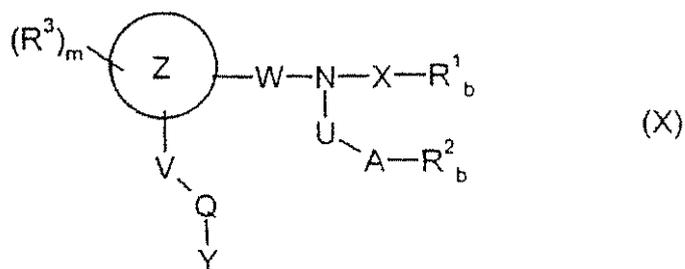
Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

40

と反応させるか、または

[E] 式(X)の化合物:

【化20】



10

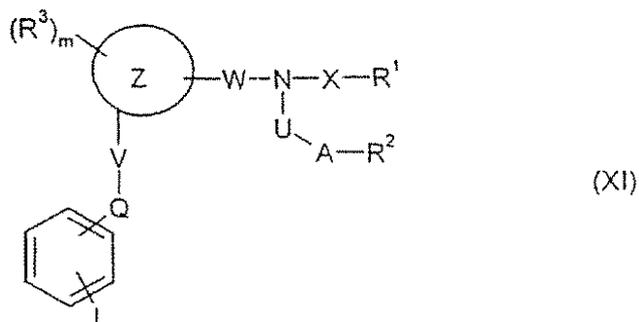
[式中、

Z、R³、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；R¹_bおよびR²_bは、それぞれ互いに独立に、CNまたはCOOAlkを表し、Alkは6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を表す]

を、強酸または強塩基の水溶液を使用して、対応する遊離カルボン酸に変換するか、または、

[F] 式 (XI) の化合物：

【化21】



20

[式中、

Z、R¹、R²、R³、V、Q、X、W、U、Aおよびmは前記のように定義され；Lは、Br、Iまたは基CF₃SO₂-Oを表す]

を、パラジウム化合物の存在下、適切であれば、付加的に還元剤および他の添加剤の存在下および塩基の存在下に、式 (XII) の化合物：

M - Z' (XII)

30

[式中、

Mは、アリーールまたはヘテロアリーール基、直鎖または分岐鎖アルキル、アルケニルまたはアルキニル基またはシクロアルキル基を表すか、またはアリーールアルキル、アリーールアルケニルまたはアリーールアルキニル基を表し；

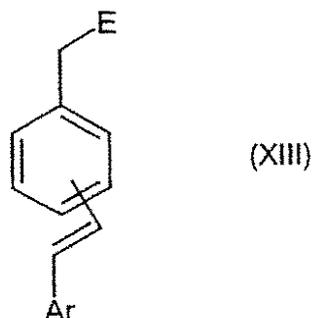
Z'は、-B(OH)₂、-CH₂CH₂、-CH=CH₂または-Sn(nBu)₃を表す]

と反応させるか、または

40

[G] 式 (XIII) の化合物：

【化 2 2】



10

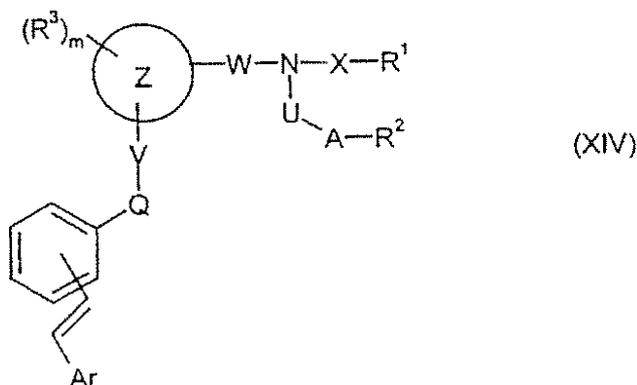
[式中、

Arは、アリールまたはヘテロアリール基を表し；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基を表す]

を、方法Dによって式(VIII)の化合物と反応させ、得られた式(XIV)の化合物：

【化 2 3】



20

を、触媒の存在下に水素を使用して水素添加することを特徴とする方法。

30

【請求項 9】

請求項1~7のいずれかに記載の一般式(1)の化合物の少なくとも1つを含んで成る薬剤。

【請求項 10】

心臓血管疾患の治療薬の製造における請求項1~7のいずれかに記載の式(1)の化合物の使用。

【請求項 11】

狭心症、虚血および心不全の治療薬の製造における請求項1~7のいずれかに記載の一般式(1)の化合物の使用。

【請求項 12】

高血圧症、血栓塞栓性疾患、動脈硬化症および静脈性疾患の治療薬の製造における請求項1~7のいずれかに記載の一般式(1)の化合物の使用。

40

【請求項 13】

線維性疾患の治療薬の製造における、請求項1~7のいずれかに記載の一般式(1)の化合物の使用。

【請求項 14】

線維性疾患が肝臓線維症であることを特徴とする請求項16に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酵素のヘム基が関与せずに生じる新規作用メカニズムによって、可溶性グアニ

50

ル酸シクラーゼを刺激する新規化合物、その製造法、および薬剤、特に心臓血管疾患の治療薬としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物細胞における最も重要な細胞伝達系の1つは、サイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) である。内皮から放出され、ホルモン信号および機械的信号を伝達する一酸化窒素 (NO) と共に、それは、NO/cGMP系を形成する。グアニル酸シクラーゼは、グアノシン三リン酸 (GTP) からのcGMPの生合成を触媒する。現在までに開示されているこの群の代表的なものは、構造的特徴およびリガンドのタイプの両方に従って下記の2つの群に分類できる：ナトリウム尿排泄亢進ペプチドによって刺激される粒子状グアニル酸シクラーゼ、およびNOによって刺激される可溶性グアニル酸シクラーゼ。可溶性グアニル酸シクラーゼは2つのサブユニットから成り、調節中心の一部であるヘテロダイマー1個につきヘム1個を含有する可能性が極めて高い。後者は、活性化メカニズムにおいて中心的役割を担っている。NOは、ヘムの鉄原子に結合することができ、従って、酵素の活性を顕著に増加させる。それに対して、ヘム不含調製物はNOによって刺激することができない。COも、ヘムの中心鉄原子に結合できるが、COによる刺激は、NOによる刺激より明らかに少ない。

10

【0003】

cGMPの産生、ならびにそれによって生じるホスホジエステラーゼ、イオンチャンネルおよびプロテインキナーゼの調節によって、グアニル酸シクラーゼは、種々の生理学的過程、特に、平滑筋細胞の弛緩および増殖、血小板の凝集および付着、およびニューロン信号伝達、および前記の過程の障害によって生じる疾患において、重要な役割を果たす。病態生理学的条件において、NO/cGMP系は抑制される場合があり、これは、例えば、高血圧、血小板活性化、細胞増殖の増加、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、狭心症、心不全、血栓症、脳卒中および心筋梗塞を誘発する場合がある。

20

【0004】

NOに依存せず、生体におけるcGMP信号経路に影響を与えることを目的とするそのような疾患の可能な治療法は、高い有効性および予測される少ない副作用の故に、有望な方法である。

【0005】

これまで、その作用がNOに基づく有機硝酸塩のような化合物が、可溶性グアニル酸シクラーゼの治療的刺激に専ら使用されてきた。NOは、生物変換によって産生され、ヘムの中心の鉄原子に結合することによって可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。副作用に加えて、耐性の発生は、この治療法の重大な短所の1つである。

30

【0006】

可溶性グアニル酸シクラーゼを直接的に刺激する、即ちNOを前もって放出しないいくつかの物質、例えば、3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-1-ベンジルインダゾール (YC-1, Wuら、Blood 84(1994), 4226; Mueltschら、Br. J. Pharmacol. 120(1997), 681)、脂肪酸 (Goldbergら、J. Biol. Chem. 252(1977), 1279)、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート (Pettiboneら、Eur. J. Pharmacol. 116(1985), 307)、イソリキリチゲニン (Yuら、Brit. J. Pharmacol. 114(1995), 1587) および種々の置換ピラゾール誘導体 (WO 98/16223、WO 98/16507およびWO 98/23619) が近年報告されている。

40

【0007】

現在までに既知の可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質は、ヘム基の中心鉄との相互作用、および、その結果として生じる、酵素活性を増加させる立体配座の変化 (Gerzerら、FEBS Lett. 132(1981), 71) によって、直接的にヘム基 (一酸化炭素、一酸化窒素またはジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェート) を介するか、またはNOに依存しないが、NOまたはCOの刺激作用を強化させるヘム依存性メカニズム (例えば、YC-1, Hoenickaら、J. Mol. Med. (1999) 14; またはWO 98/16223、WO 98/16507およびWO 98/23619に開示されているピラゾール誘導体) を介して、酵素を刺激する。

【0008】

50

文献に記載されている、イソリキリチゲニン、および脂肪酸、例えばアラキドン酸、プロスタグランジンエンドペルオキサイド、および脂肪酸ヒドロペルオキサイドの、可溶性グアニル酸シクラーゼにおける刺激作用は、確認できなかった（例えば、Hoenickaら、J. Mol. Med. 77(1999), 14参照）。

【0009】

ヘム基が可溶性グアニル酸シクラーゼから除去された場合、酵素は依然として検出可能な触媒基礎活性を有し、即ち、cGMPは依然として形成される。ヘム不含触媒の残留触媒基礎活性は、前記の既知の刺激物質のいずれによっても刺激されない。

【0010】

プロトポルフィリンIXによるヘム不含可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激が報告されている（Ignarroら、Adv. Pharmacol. 26(1994), 35）。しかし、プロトポルフィリンIXは、NO-ヘム付加物の模擬物質であると考えることができ、その結果、可溶性グアニル酸シクラーゼへのプロトポルフィリンIXの付加は、NOによって刺激されたヘム含有可溶性グアニル酸シクラーゼに対応する酵素構造を形成すると推測される。これは、プロトポルフィリンIXの刺激作用が、前記のNO非依存性であるがヘム依存性の刺激物質YC-1によって増加するという事実によっても確認される（Muelschら、Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335, R47）。

10

【0011】

このように、酵素に存在するヘム基に依存せずに、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激する化合物は、これまで報告されていない。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、心臓血管疾患、または生体におけるcGMP信号経路に影響を与えることによって治療する他の疾患を治療する薬剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

前記の目的は、NOおよび酵素に存在するヘム基に依存しなくても可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することができる化合物を、薬剤の製造に使用することによって達成できる。

【0014】

意外にも、酵素に存在するヘム基に依存しなくても可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激することができる化合物が存在することが見出された。これらの刺激物質の生物学的活性は、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激する全く新規なメカニズムに基づく。可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質として先行技術から既知の前記化合物と対照的に、本発明の化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム含有形態とヘム不含形態の両方を刺激することができる。このように、これらの新規刺激物質の場合、酵素の刺激はヘム非依存性経路によって生じ、これは、第一に、新規刺激物質がヘム含有酵素においてNOとの相乗作用を有さないという事実、第二に、これらの新規刺激物質の作用が、可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム依存性抑制因子、即ち1H-1,2,4-オキサジアゾール-(4,3a)-キノキサリン-1-オン(QDQ)によってブロックされないという事実によっても確認される。

30

40

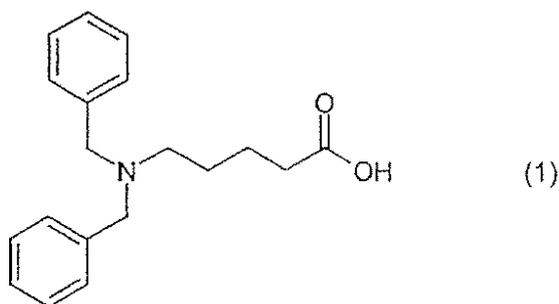
【0015】

これは、心臓血管疾患、および生体におけるcGMP信号経路に作用することによって治療する他の疾患を治療する新規治療法である。

【0016】

EP-A-0345068は、GABA拮抗薬の合成における中間体としてのアミノアルカンカルボン酸(1)を特に開示している：

【化1】

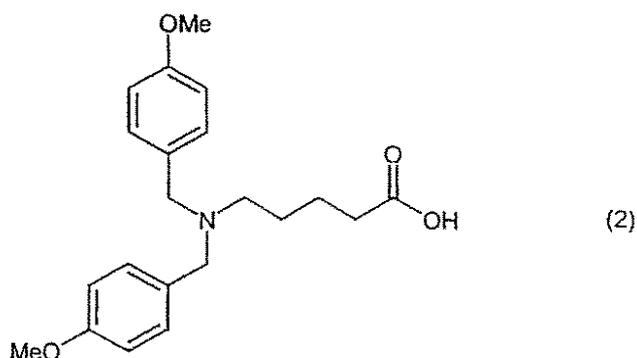


10

【 0 0 1 7 】

WO 93/00359は、ペプチド合成における中間体としてのアミノアルカンカルボン酸(2)、および中枢神経系疾患の治療用の活性化化合物としてのその使用を開示している：

【 化 2 】



20

【 0 0 1 8 】

しかし、そのようなアミノアルカンカルボン酸が、酵素に存在するヘム基に依存せずに、可溶性グアニル酸シクラーゼにおける刺激作用を有しうることは、これら2つの公報のいずれにも開示されていない。

30

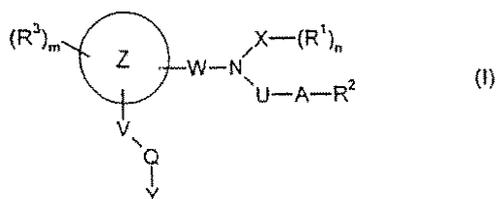
【 0 0 1 9 】

本発明の化合物に類似した構造を有する物質は、WO 01/19776、WO 01/19355、WO 01/19780およびWO 01/19778からも既知である。

【 0 0 2 0 】

本発明によれば、酵素に存在するヘム基に依存せずに、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激するのに使用される化合物は、式(1)のアミノアルカンカルボン酸、ならびにその立体異性体および塩である：

【 化 3 】



40

[式中、

Zは、フェニル環を表し、該フェニル環は、飽和、部分不飽和または芳香族の炭素環またはS、Nおよび/または0から成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する複素環かまたは1~9個の炭素原子およびS、Nおよび/または0から成る群から選択される3個までの

50

ヘテロ原子を有する部分不飽和または芳香族の複素環と縮合し；

Vは、不存在であるか、または O 、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、 COO 、 $CONR^4$ または $S(O)$ を表し；

R^4 は、任意に存在する他の R^4 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6~10個の炭素原子を有するアリール、または7~18個の炭素原子を有するアリールアルキルを表し、該アリール基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

o は、0、1または2を表し；

Qは、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、 O 、 $S(O)_p$ 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 および $CONR^5$ から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3~8員環を形成してもよく；

R_5 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；

p は、0、1または2を表し；

Yは、水素、 NR^8R^9 、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ または $CONR^{11}R^{12}$ によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^7 は、任意に存在する他の R^7 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8~18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、または R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有していてもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する

10

20

30

40

50

芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6~10個の炭素原子を有するアリール、6~10個の炭素原子を有する飽和炭素環、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、NR⁷、SO₂NR⁷、CONR⁷、それぞれ8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、カルボニルアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、ハロゲン、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶またはNR¹⁴COR¹⁷によって一~三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R¹⁵、R¹⁶は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6~10個の炭素原子を有するアリール、または式SO₂R¹⁸の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R¹⁸は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R¹⁷は、互いに独立に、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、1~10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R³は、水素；ハロゲン；C₁₋₆-アルコキシ、NR¹⁹R²⁰および3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルから成る群から選択される1個またはそれ以上の置換基を任意に有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、またはアルコシカルボニル（それぞれ4個までの炭素原子を有する）；CN；NO₂；NR¹⁹R²⁰；SR¹⁷；SO₂R¹⁷；3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル；6個までの炭素原子を有するハロアルコキシ、ハロアルコキシ；14個までの炭素原子を有するシクロアルコキシ；CONH₂；CONR¹⁷R¹⁷；SO₂NH₂；SO₂NR¹⁷R¹⁷；12個までの炭素原子を有するアルコシアルコキシ；NHCOOR¹⁷；NHCOR¹⁷；NHCO₂R¹⁷；NHCONH₂；OCONR¹⁷R¹⁷；OSO₂R¹⁷；C₂₋₁₂-アルケニル；またはC₂₋₁₂-アルキニル；を表し；

R¹⁹およびR²⁰は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

mは、1~4の整数を表し；

10

20

30

40

50

Wは、0、 $S(O)_q$ 、 NR^{21} 、COおよび $CONR^{21}$ から成る群から選択される基をそれぞれ有していてもよい6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレンまたは6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表すか、またはCO、NHC OまたはOCOを表し；

qは、0、1または2を表し；

R^{21} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

Uは、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Aは、6~10個の炭素原子を有するアリール、または1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、ハロゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、ハロアルコキシまたはアルコキシカルボニル、CN、 NO_2 または $NR^{22}R^{23}$ によって一~三置換されていてもよく；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、カルボニルアルキルまたはスルホニルアルキルを表し；

R^2 は、テトラゾリル、 $COOR^{24}$ または $CONR^{25}R^{26}$ を表し；

R^{24} は、水素、1~8個の炭素原子を有するアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{25} および R^{26} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{27} の基を表すか、または

R^{25} および R^{26} は、一緒になって、NまたはOを含有していてもよい5または6員環を形成し；

R^{27} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

Xは、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、0、 $S(O)_r$ 、 NR^{28} 、COまたは $CONR^{29}$ 、6~10個の炭素原子を有するアリールおよびアリールオキシから選択される1~3個の基をそれぞれ有していてもよく、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子がアルキル鎖を介して互いに結合して3~8員環を形成してもよく；

rは、0、1または2を表し；

R^{28} は、水素、1~8個の炭素原子を有するアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{29} は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R^1 は、テトラゾリル、 $COOR^{30}$ 、または $CONR^{31}R^{32}$ を表し；

R^{30} は、水素、1~8個の炭素原子を有するアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^{31} および R^{32} は、それぞれ互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{33} の基を表し；

R^{33} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよい]。

10

20

30

40

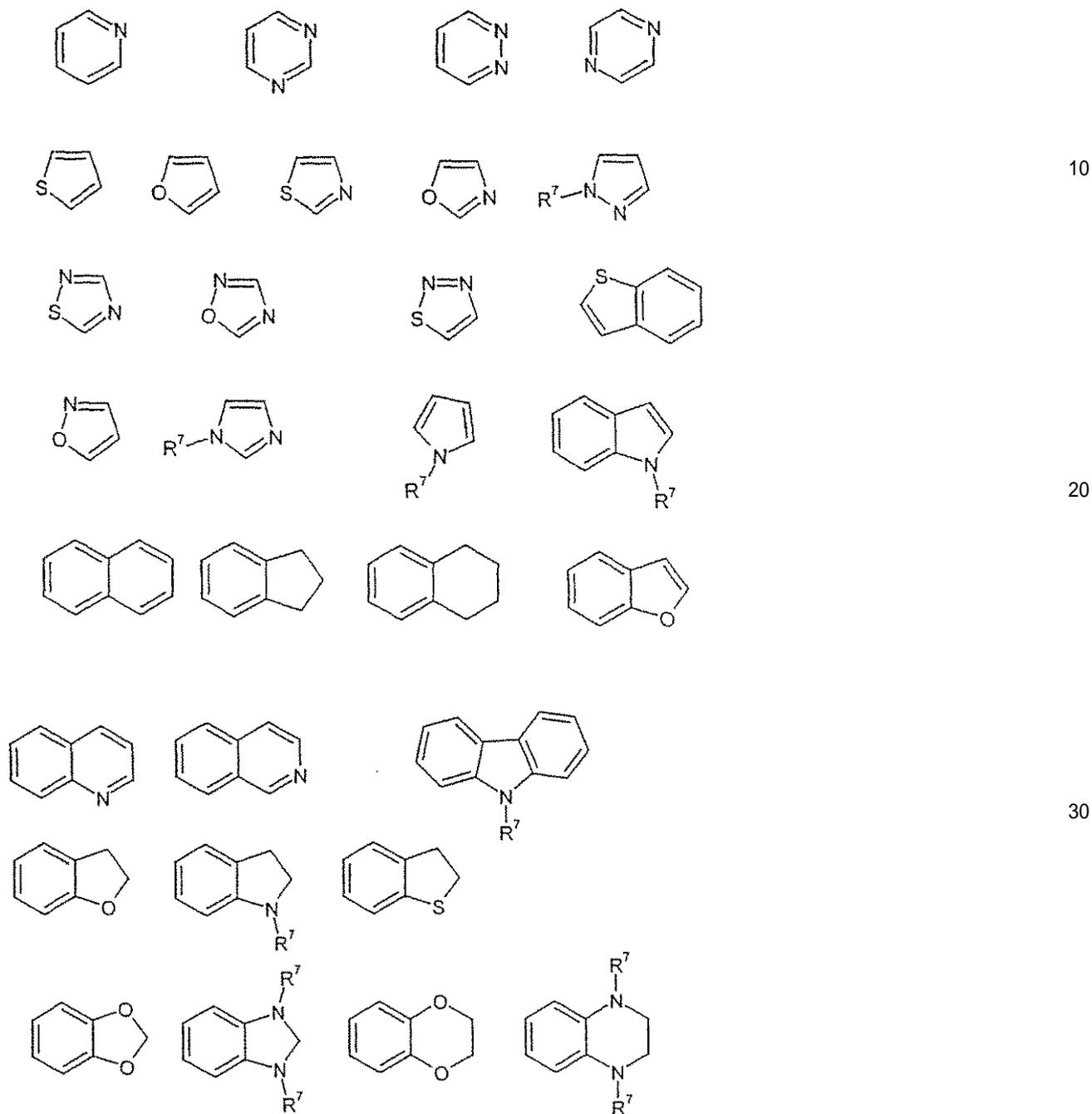
50

【0021】

式中の基は下記のように定義される式(1)の化合物が好ましい：

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し；

【化4】



10

20

30

40

[式中、基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

Vは、不存在であるか、またはO、NR⁴、NR⁴CONR⁴、NR⁴CO、NR⁴SO₂、COO、CONR⁴またはS(O)を表現し；

R⁴は、任意に存在する他のR⁴基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、6~10個の炭素原子を有するアリール、または7~18個の炭素原子を有するアリールアルキルを表し、該アリール基は、ハロゲン、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシによって一または多置換されていてもよく；

50

oは、0、1または2を表し；

Qは、不存在であるか、または12個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、該基は、 0 、 $S(O)_p$ 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 および $CONR^5$ から成る群から選択される1個またはそれ以上の基をそれぞれ有していてもよく、ハロゲン、ヒドロキシルまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって一または多置換されていてもよく、場合により、前記の鎖のいずれか2個の原子が互いに結合して3~8員環を形成してもよく；

R_5 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルまたは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、ハロゲンまたは4個までの炭素原子を有するアルコキシによって置換されていてもよく；

pは、0、1または2を表し；

Yは、水素、 NR^8R^9 、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環、または3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキルを表し、それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、8個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ または $CONR^{11}R^{12}$ によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

R^6 は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^7 は、任意に存在する他の R^7 基から独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R^8 、 R^9 、 R^{11} および R^{12} は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、8~18個の炭素原子を有するアリールアルキル、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式 SO_2R^{13} の基を表し、該アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく、または R^8 および R^9 または R^{11} および R^{12} から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R^{13} は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6~10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R^{10} は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または

該環式基は、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、それらはNを介して結合していてもよく、それらは直接的に結合しているか、またはO、S、SO、 SO_2 、 NR^7 、 SO_2NR^7 、 $CONR^7$ 、それぞれ8個

10

20

30

40

50

までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、6個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、カルボニルアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、ハロゲン、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

R¹⁴は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R¹⁵、R¹⁶は、互いに独立に、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または式SO₂R¹⁸の基を表し；

R¹⁸は、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または6～10個の炭素原子を有するアリールを表し、該アリール基は、ハロゲン、CN、NO₂、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによって一または多置換されていてもよく；

R¹⁷は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、ハロゲン、CN、NO₂、6個までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R³は、水素、ハロゲン、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルコキシを表し；

mは、1～4の整数を表し；

Wは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニル、または1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環を表し、それらは、場合により、ハロゲン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルコキシによって一～三置換されていてもよく；

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよびCONR²⁹から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R²⁹は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R¹は、COOR³⁰を表し；

R³⁰は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【0022】

式中の基は下記のように定義される式(1)の化合物が特に好ましい；

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し；

【化5】

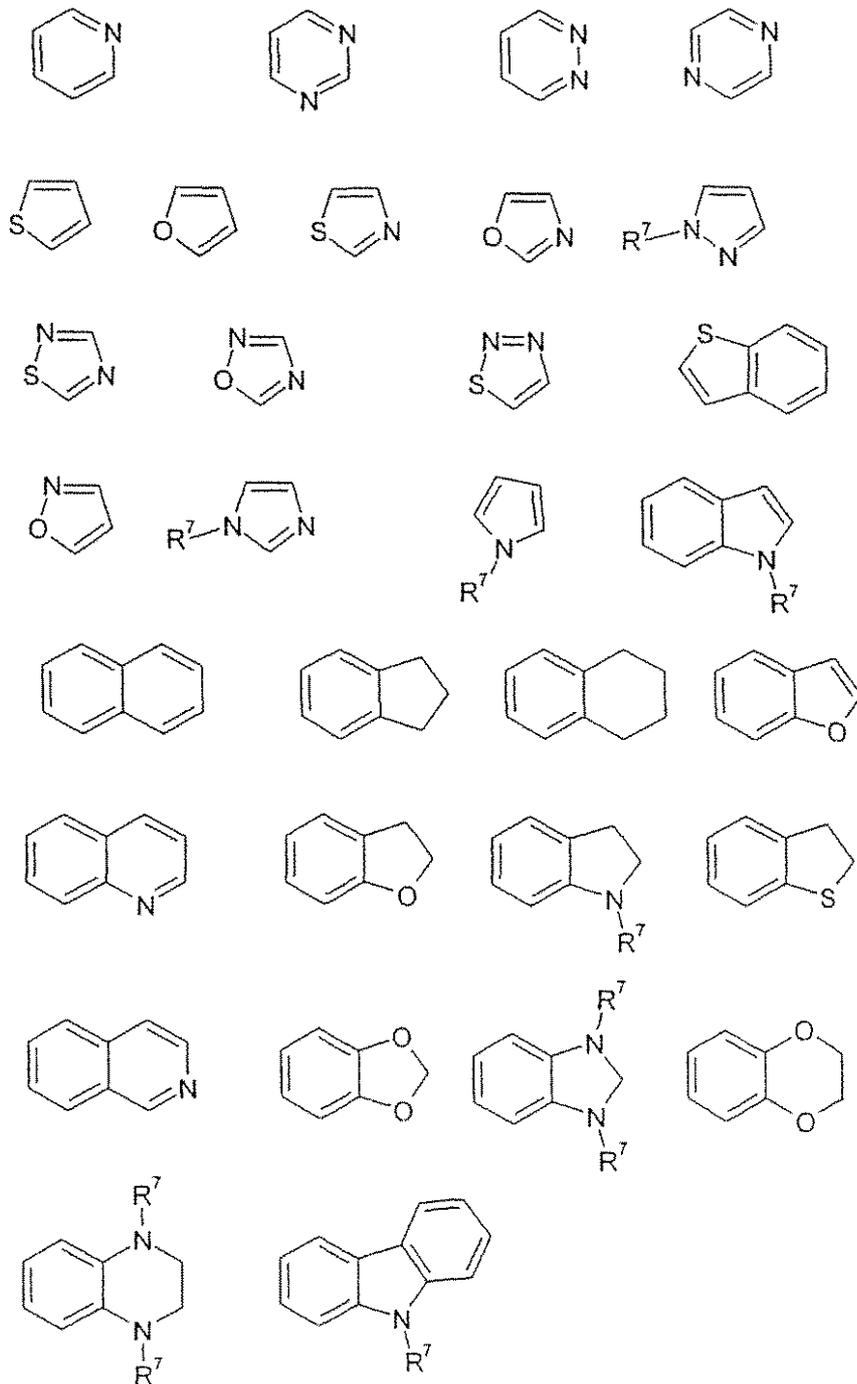
10

20

30

40

50



10

20

30

40

[式中、基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

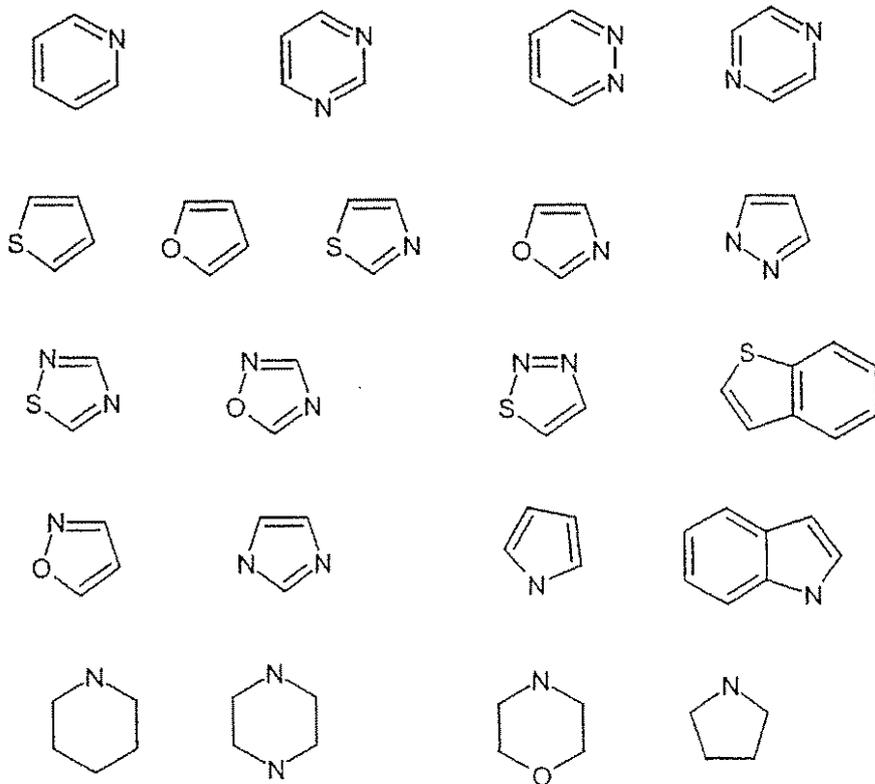
Vは、不存在であるか、またはO、S、またはNR⁴を表し；

R⁴は、水素またはメチルを表し；

Qは、不存在であるか、または9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

Yは、H、NR⁸R⁹、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

【化6】



10

20

それらはNを介して結合していてもよく、

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

R⁶は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し； 30

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

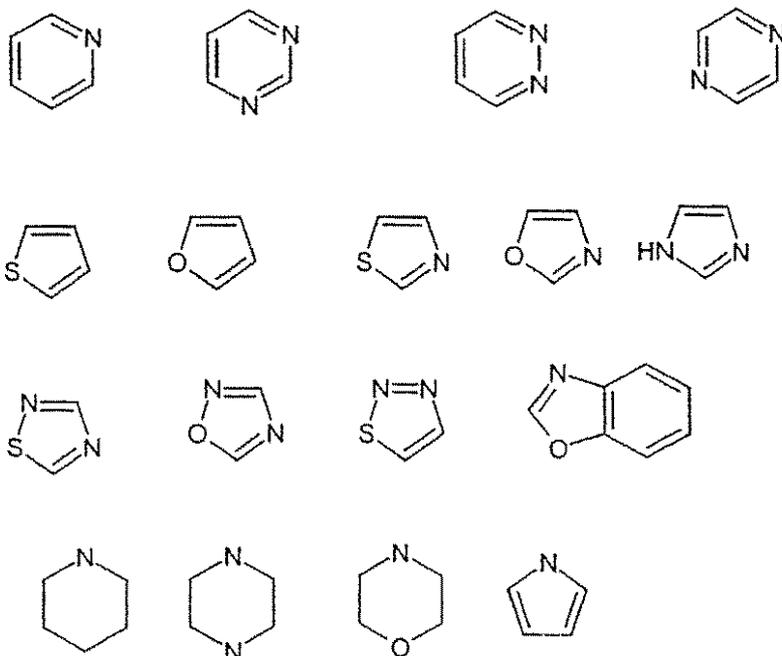
R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく、または

R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく；および/または 40

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、

【化7】



10

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、NR⁴、SO₂NR⁷、CONR⁷、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジール、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアルキルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一~三置換されていてもよく；

20

R¹⁴は、水素、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

30

R¹⁷は、水素、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、12個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6~10個の炭素原子を有するアリール、1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または該環式基は、1~10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1~9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

40

R³は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1~4の整数を表し；

Wは、CH₂、-CH₂CH₂-、CH₂CH₂CH₂、CH=CHCH₂を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニル、ピリジル、チエニルまたはチアゾリルを表し、それらは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一~三置換されていてもよく；

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、8個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または8個までの炭素原

50

子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニル、フェニルオキシ、O、COおよびCONR³⁰から成る群から選択される1~3個の基をそれぞれ有していてもよく；

R³⁰は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

nは、1または2を表し；

R¹は、COOR³⁵を表し；

R³⁵は、水素、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

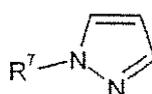
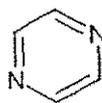
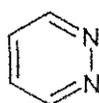
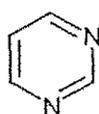
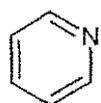
【0023】

式中の基は下記のように定義される式(1)の化合物が極めて好ましい；

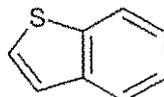
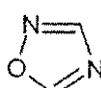
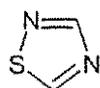
10

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し；

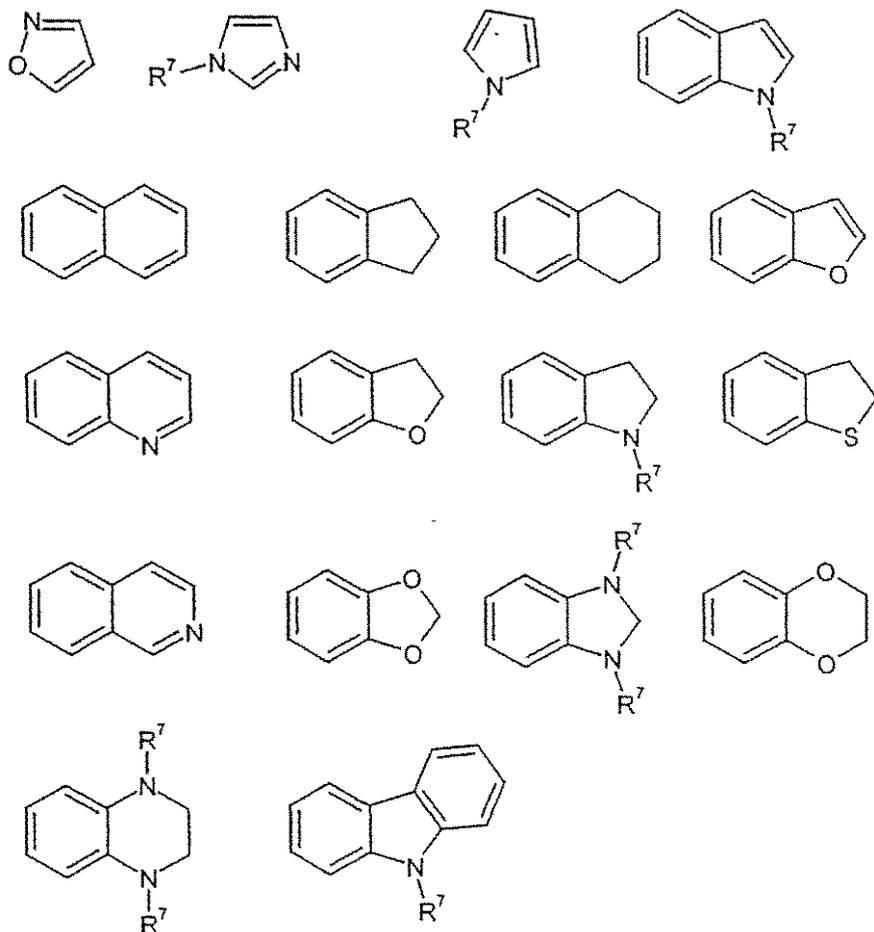
【化8】



20



【化9】



10

20

[式中、基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

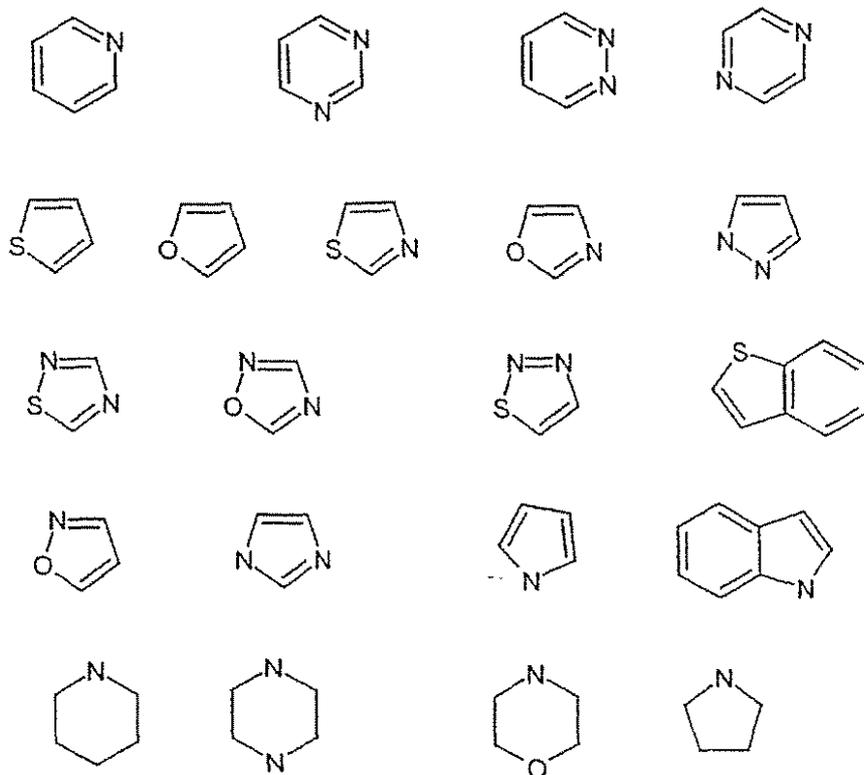
Vは、0を表し；

Qは、9個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルまたは直鎖または分岐鎖アルキンジイルを表し、それらはハロゲンによって一置換されていてもよく；

30

Yは、H、シクロヘキシル、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環を表し、

【化10】



10

20

該環式基は、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルケニル、直鎖または分岐鎖アルキニル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコシアルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ、3~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖シクロアルキル、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰またはCONR¹¹R¹²によってそれぞれ一~三置換されていてもよく；

R⁶は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖ハロアルキルを表し；

30

R⁷は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

R⁸、R⁹、R¹¹およびR¹²は、互いに独立に、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく、または

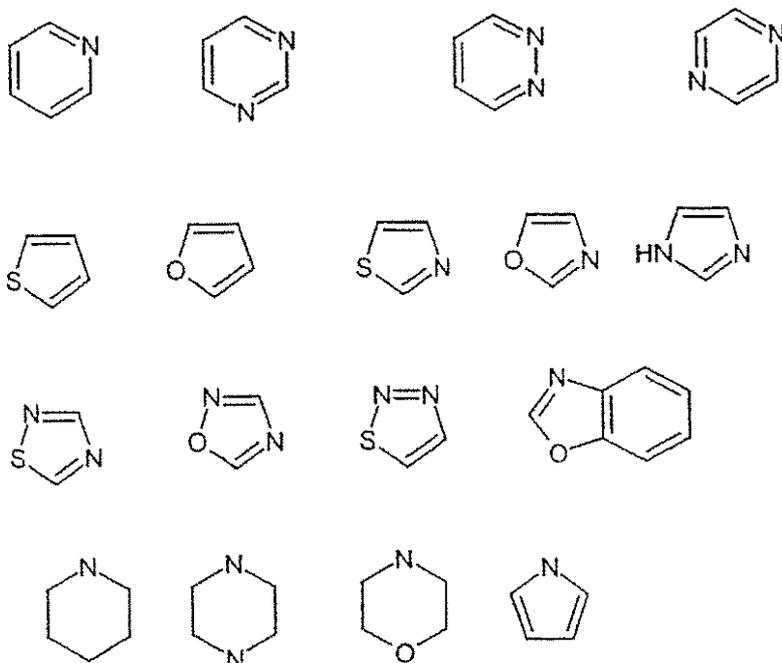
R⁸およびR⁹またはR¹¹およびR¹²から選択される2個の置換基が互いに結合してOまたはNを含有してもよい5または6員環を形成してもよく；

R¹⁰は、水素、4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、またはフェニルを表し、該フェニル基は、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによって一~三置換されていてもよく；および/または

40

該環式基は、フェニル、または下記のものから成る群から選択される複素環によってそれぞれ一~三置換されていてもよく、

【化11】



10

それらは、直接的に結合しているか、またはO、S、SO、SO₂、それぞれ4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、直鎖または分岐鎖アルケンジイル、直鎖または分岐鎖アルキルオキシ、直鎖または分岐鎖オキシアリルオキシ、直鎖または分岐鎖スルホニルアルキル、直鎖または分岐鎖チオアルキルから成る群から選択される基を介して結合していてもよく、それらは、4個までの炭素原子をそれぞれ有する直鎖または分岐鎖アルキル、直鎖または分岐鎖アルコキシ、直鎖または分岐鎖アルコキシアリルコキシ、直鎖または分岐鎖ハロアルキル、または直鎖または分岐鎖アルケニル、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹、またはNR¹⁴COR¹⁷によって一～三置換されていてもよく；

20

R¹⁴は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

R¹⁷は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル、6～10個の炭素原子を有するアリール、1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族複素環、または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し、それらは、場合により、F、Cl、Br、ヒドロキシル、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセチルアミノ、NO₂、CF₃、OCF₃またはCNによってさらに置換されていてもよく；および/または

30

該環式基は、1～10個の炭素原子を有する芳香族または飽和炭素環かまたは1～9個の炭素原子およびS、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有する芳香族または飽和複素環と縮合していてもよく；

R³は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1～2の整数を表し；

40

Wは、CH₂、または-CH₂CH₂-を表し；

Uは、-CH₂-を表し；

Aは、フェニルを表し、それは、場合により、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、CF₃、メトキシ、エトキシ、F、Cl、Brによって一～三置換されていてもよく；

R²は、COOR²⁴を表し；

R²⁴は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表し；

Xは、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキレン、または6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケンジイルを表し、それらは、フェニルオキシ、O、COおよびCONR³⁰から成る群から選択される1～3個の基をそれぞれ有していてもよく；

50

R^{30} は、水素、6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、または3~6個の炭素原子を有するシクロアルキルを表し；

n は、1または2を表し；

R^1 は、 $COOR^{35}$ を表し；

R^{35} は、水素、または4個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルを表す。

【0024】

本発明によれば、 R^1 および R^2 がそれぞれCOOHである式(1)の化合物が特に好ましい。

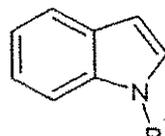
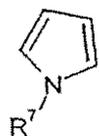
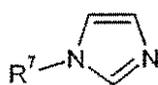
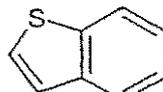
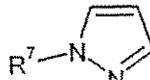
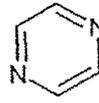
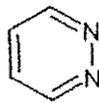
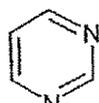
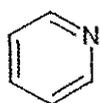
【0025】

本発明によれば、式中の基は下記のように定義される化合物が極めて好ましい：

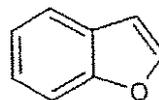
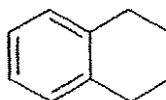
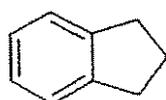
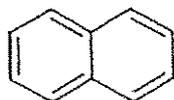
Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し；

10

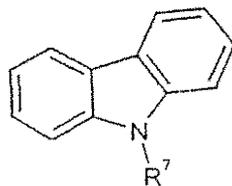
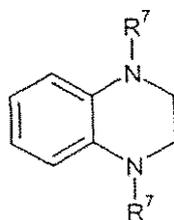
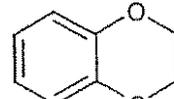
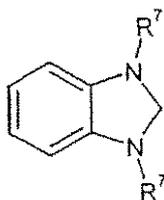
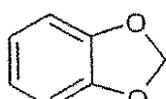
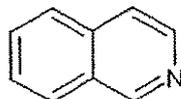
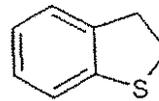
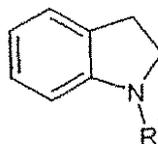
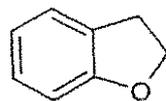
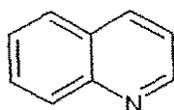
【化12】



20



30



40

[式中、基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素

50

素環原子に結合していてもよく：

Vは、0を表し；

Qは、 CH_2 を表し；

Yは、2-フェニルエチル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-クロロフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-メチルフェニルから成る群から選択される基によって置換されているフェニルを表し；

R^3 は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1~2の整数を表し；

Wは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し；

Uは、 $-\text{CH}_2-$ を表し；

Aは、フェニルを表し、；

R^2 は、 COOH を表し、その場合、 R^2 は基Uの4位に存在し；

Xは、 $(\text{CH}_2)_4$ を表し；

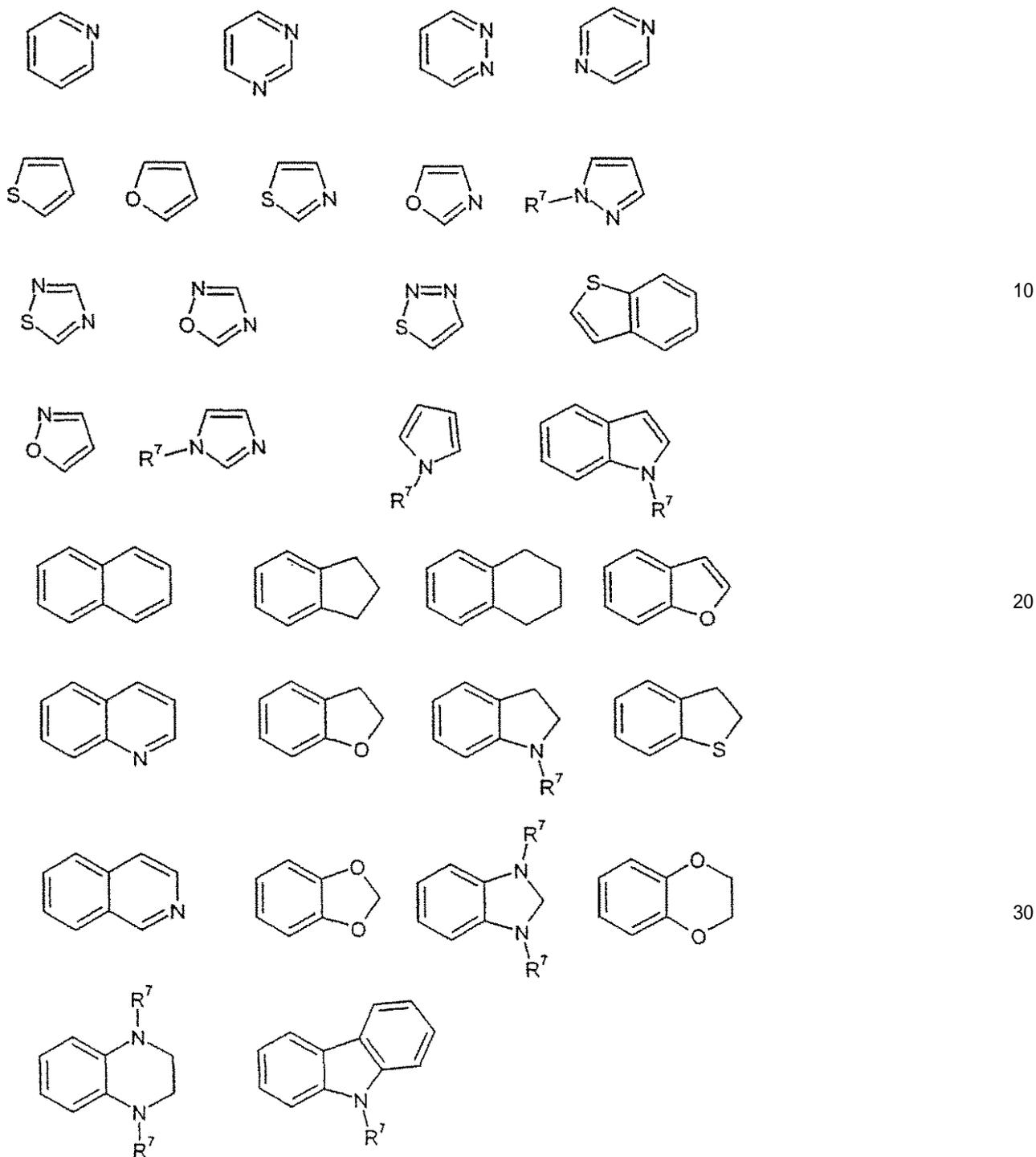
R^1 は、 COOH を表す。

【0026】

本発明によれば、式中の基は下記のように定義される化合物も極めて好ましい：

Zは、下記のものから成る群から選択される環式基を表し；

【化13】



10

20

30

40

50

[式中、基VおよびWは、任意に存在する選択されたいずれの炭素環原子またはいずれの窒素環原子に結合していてもよく；

Vは、不存在であり；

Qは、その炭素原子を介してZに結合している CH_2O を表し；

Yは、2-フェニルエチル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-クロロフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-シアノフェノキシ、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-カルボキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、2,4-ジクロロフェニルから成る群から選択される基によって置換されているフェニルを表し；

R^3 は、水素、メチルまたは弗素を表し；

mは、1~2の整数を表し；
 Wは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し；
 Uは、 $-\text{CH}_2-$ を表し；
 Aは、フェニルを表し、；
 R^2 は、 COOH を表し、その場合、 R^2 は基Uの4位に存在し；
 Xは、 $(\text{CH}_2)_4$ を表し；
 R^1 は、 COOH を表す。

【0027】

一般式(1)の本発明化合物は、その塩の形態であってもよい。そのような塩の例は一般に、有機または無機の塩基または酸との塩である。

10

【0028】

生理的に許容される塩が、本発明の目的に好ましい。本発明化合物の生理的に許容される塩は、本発明の物質と、無機酸、カルボン酸またはスルホン酸との塩であってよい。特に好ましい例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸との塩である。

【0029】

生理的に許容される塩は、遊離カルボキシル基を有する本発明化合物の金属またはアンモニウム塩であってもよい。特に好ましい例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、および、アンモニア、または有機アミン、例えば、エチルアミン、ジ-またはトリエチルアミン、ジ-またはトリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、アルギニン、リシンまたはエチレンジアミンから誘導されるアンモニウム塩である。

20

【0030】

本発明の化合物は、像および鏡像である立体異性形(エナンチオマー)で、または像および鏡像でない(ジアステレオマー)で、存在しうる。本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマー、およびそれらの各混合物の両方に関する。ラセミ形は、ジアステレオマーと同様に、既知の方法、例えば、光学分割またはクロマトグラフィー分離によって、立体異性的に均質な成分に分離することができる。本発明の化合物に存在する二重結合は、シスまたはトランス配置(ZまたはE形)にあることができる。

30

【0031】

本発明の目的のために、置換基は、他に定義されなければ、一般に下記のように定義される。

【0032】

アルキルは一般に、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル、ドデシル、エイコシルである。

【0033】

アルキレンは一般に、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素橋を意味する。その例は、メチレン、エチレン、プロピレン、 $-\text{メチルエチレン}$ 、 $-\text{メチルエチレン}$ 、 $-\text{エチルエチレン}$ 、 $-\text{エチルエチレン}$ 、ブチレン、 $-\text{メチルプロピレン}$ 、 $-\text{メチルプロピレン}$ 、 $-\text{メチルプロピレン}$ 、 $-\text{エチルプロピレン}$ 、 $-\text{エチルプロピレン}$ 、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デシレン、ドデシレンおよびエイコシレンである。

40

【0034】

アルケニルは一般に、2~20個の炭素原子、および1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの二重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、アリル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘプテニル、イソヘプテニル、オクテニル、イソオクテ

50

ニルである。

【0035】

アルキニルは一般に、2~20個の炭素原子、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの三重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、エチニル、2-ブチニル、2-ペンチニルおよび2-ヘキシニルである。

【0036】

アルケンジイルは一般に、2~20個の炭素原子、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの二重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素橋を意味する。その例は、エテン-1,2-ジイル、プロペン-1,3-ジイル、プロペン-1,2-ジイル、1-ブテン-1,4-ジイル、1-ブテン-1,3-ジイル、1-ブテン-1,2-ジイル、2-ブテン-1,4-ジイル、2-ブテン-1,3-ジイル、2-ブテン-2,3-ジイルである。

10

【0037】

アルキンジイルは一般に、2~20個の炭素原子、1つまたはそれ以上、好ましくは1つまたは2つの三重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素橋を意味する。その例は、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイル、1-ブチン-1,4-ジイル、1-ブチン-1,3-ジイル、2-ブテン-1,4-ジイルである。

【0038】

アシルは一般に、カルボニル基を介して結合している、1~9個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖低級アルキルを意味する。その例は、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニルおよびイソブチルカルボニルである。

20

【0039】

アルコキシは一般に、酸素原子を介して結合している、1~14個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、イソヘプトキシ、オクトキシまたはイソオクトキシである。「アルコキシ」および「アルキルオキシ」は、同義語的に使用される。

【0040】

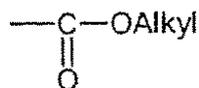
アルコキシアルキルは一般に、8個までの炭素原子を有するアルコキシ基によって置換されている、8個までの炭素原子を有するアルキル基を意味する。

30

【0041】

アルコキシカルボニルは、例えば、式：

【化14】



によって示される。この場合、アルキル(Alkyl)は一般に、1~13個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。その例は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、イソプロボキシカルボニル、ブトキシカルボニルおよびイソブトキシカルボニルである。

40

【0042】

シクロアルキルは一般に、3~8個の炭素原子を有する環式炭化水素基を意味する。シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが好ましい。シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを例として挙げる事ができる。

【0043】

シクロアルコキシは、本発明の目的のために、その炭化水素基がシクロアルキル基であるアルコキシ基を意味する。シクロアルキル基は一般に、8個までの炭素原子を有する。その例は、シクロプロピルオキシおよびシクロヘキシルオキシである。「シクロアルコキシ」および「シクロアルキルオキシ」は同意語的に使用される。

【0044】

50

アリールは一般に、6~10個の炭素原子を有する芳香族基を意味する。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。

【0045】

ハロゲン₁は、本発明の目的のために、弗素、塩素、臭素および沃素を意味する。

【0046】

複素環は、本発明の目的のために、飽和、不飽和または芳香族の、3~10員、例えば5または6員の複素環であって、S、NおよびOから成る群から選択される3個までのヘテロ原子を有していてもよく、窒素原子が存在する場合は、この窒素原子を介して結合していてもよい複素環を一般に意味する。その例は、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2,3-トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、モルホリニルまたはピペリジルである。チアゾリル、フリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびテトラヒドロピラニルが好ましい。「ヘテロアリール」(または「ヘタリール」)は、芳香族複素環式基を意味する。

10

【0047】

本明細書で示した複素環の構造において、例えば、Yに可能な複素環構造の場合の単位Qへの結合のように、それぞれの場合に、隣接する基への唯1つの結合が示されている。しかし、それに関係なく、これらの複素環構造は示されている他の置換基を有していてもよい。

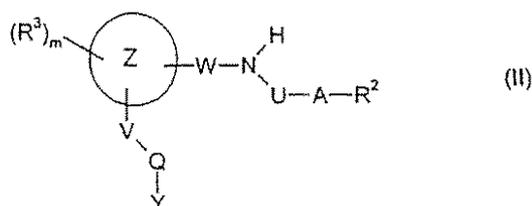
20

【0048】

本発明は、式(I)の化合物の製造方法にも関し、該方法は下記のことを特徴とする：

[A] 式(II)の化合物：

【化15】



30

を、式(III)の化合物：

$E-X-R^1$ (III)

[式中、

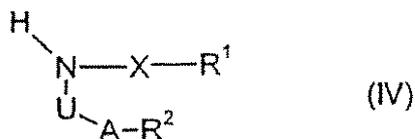
Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[B] 式(IV)の化合物：

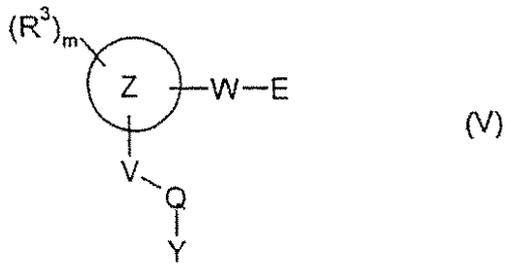
【化16】



40

を、式(V)の化合物：

【化17】



[式中、

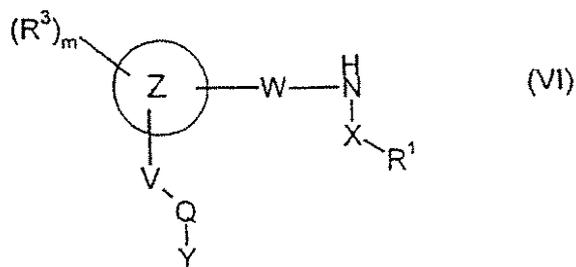
Z、R¹、R²、R³、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[C] 式 (VI) の化合物：

【化 1 8】



を、式 (VII) の化合物：

E - U - A - R² (VII)

[式中、

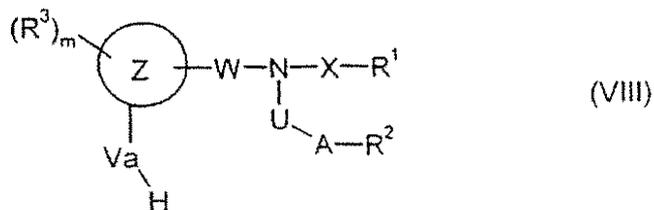
Z、R¹、R²、R³、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[D] 式 (VIII) の化合物：

【化 1 9】



[式中、

Vaは、0またはSを表し；

Z、R¹、R²、R³、Y、Q、W、U、A、Xおよびmは前記のように定義される]

を、式 (IX) の化合物：

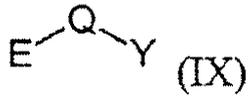
【化 2 0】

10

20

30

40



[式中、

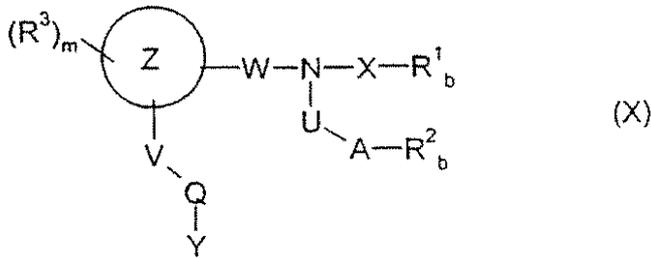
Q、Yは前記のように定義され；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基、または任意に活性化されたヒドロキシル官能基を表す]

と反応させるか、または

[E] 式 (X) の化合物：

【化 2 1】



[式中、

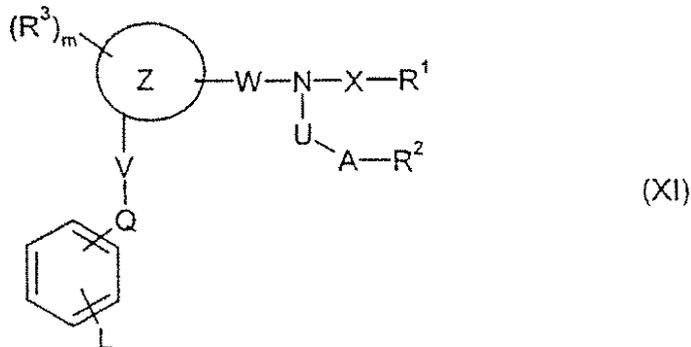
Z、R³、V、Q、Y、W、X、U、Aおよびmは前記のように定義され；

R¹_bおよびR²_bは、それぞれ互いに独立に、CNまたはCOOAlkを表し、Alkは6個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を表す]

を、強酸または強塩基の水溶液を使用して、対応する遊離カルボン酸に変換するか、または、

[F] 式 (XI) の化合物：

【化 2 2】



[式中、

Z、R¹、R²、R³、V、Q、X、W、U、Aおよびmは前記のように定義され；

Lは、Br、Iまたは基CF₃SO₂-Oを表す]

を、パラジウム化合物の存在下、適切であれば、付加的に還元剤および他の添加剤の存在下および塩基の存在下に、式 (XII) の化合物：

M - Z' (XII)

[式中、

Mは、アリールまたはヘテロアリール基、直鎖または分岐鎖アルキル、アルケニルまたはアルキニル基またはシクロアルキル基を表すか、またはアリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニル基を表し；

Z'は、-B(OH)₂、-CH=CH、-CH=CH₂または-Sn(nBu)₃を表す]

と反応させるか、または

[G] 式 (XIII) の化合物：

10

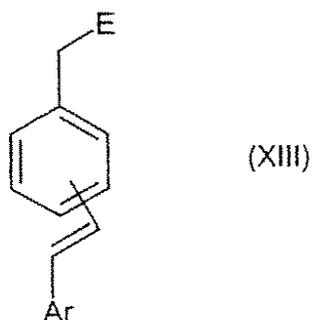
20

30

40

50

【化23】



10

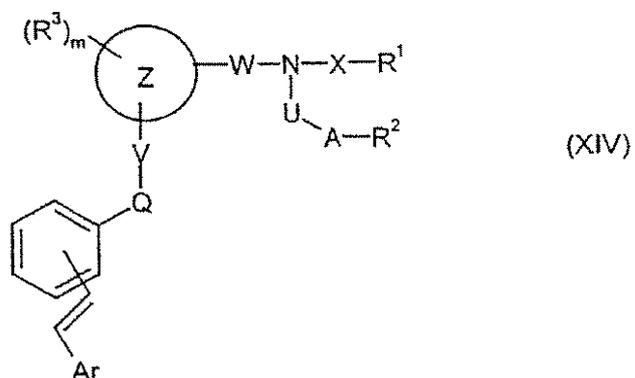
[式中、

Arは、アリールまたはヘテロアリール基を表し；

Eは、塩基の存在下に置換される脱離基を表す]

を、方法Dによって式(VIII)の化合物と反応させ、得られた式(XIV)の化合物：

【化24】



20

を、触媒の存在下に水素を使用して水素添加する。

30

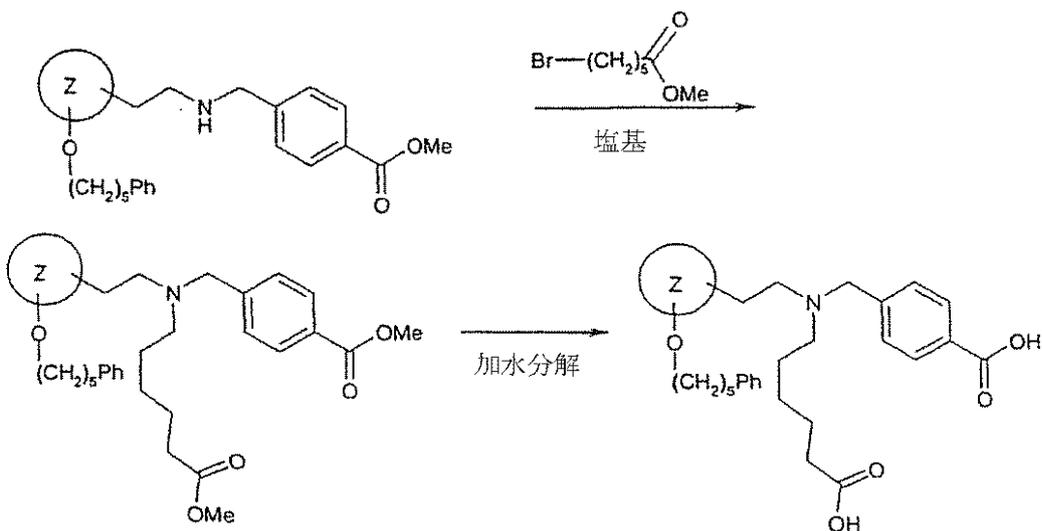
【0049】

式(1)の化合物を製造する本発明の方法を、例示的かつ非制限的な実施態様を使用して以下に説明する。

【0050】

方法A/Eによる反応順序の例

【化25】

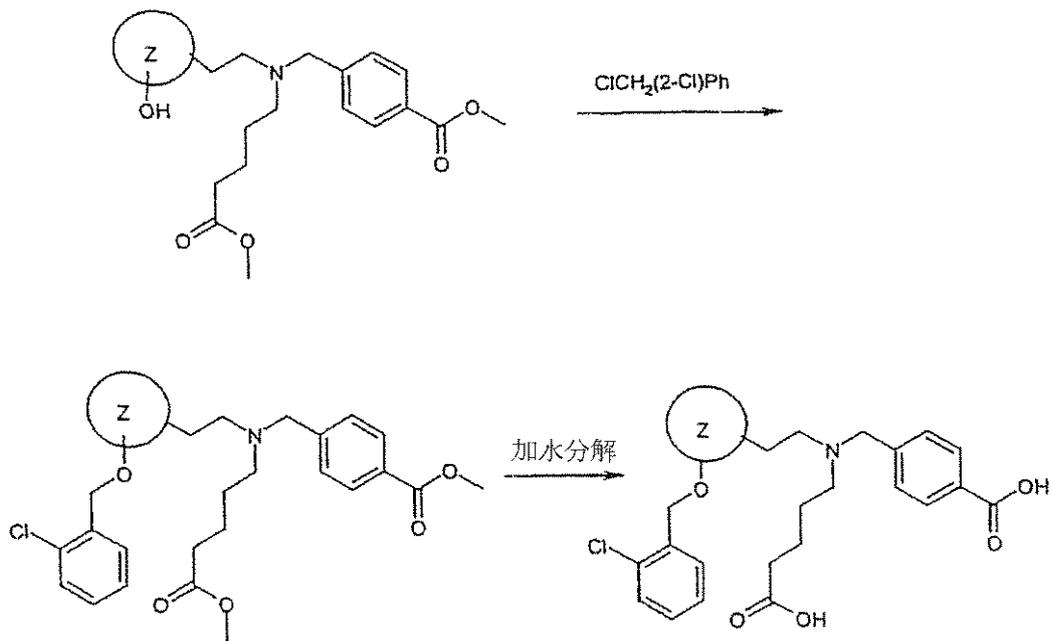


10

【 0 0 5 1 】

方法D/Eによる反応順序の例

【 化 2 6 】



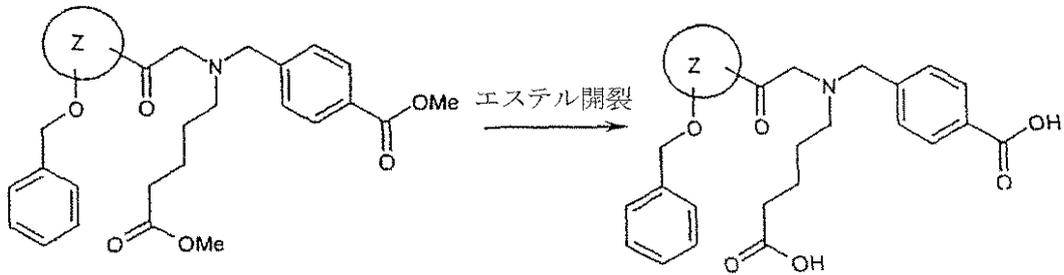
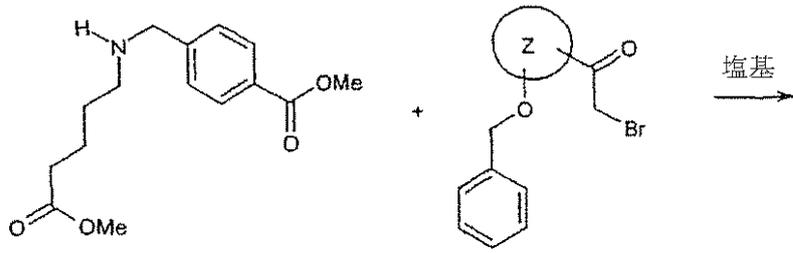
20

30

【 0 0 5 2 】

方法B/Eによる反応順序の例

【 化 2 7 】



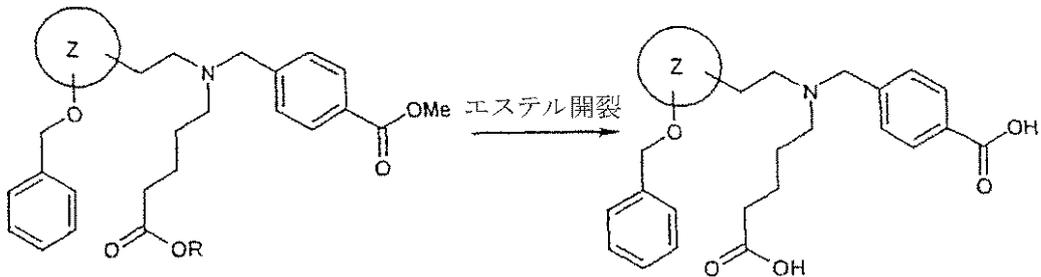
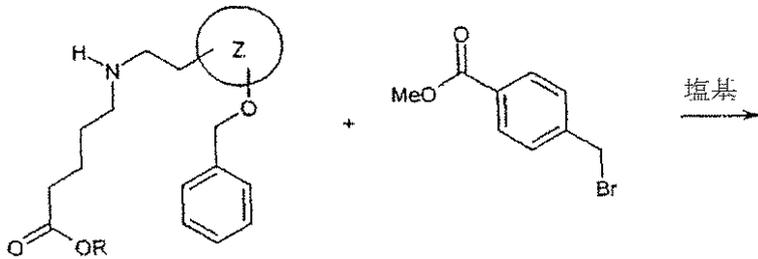
10

【0053】

方法C/Eによる反応順序の例

【化28】

20



30

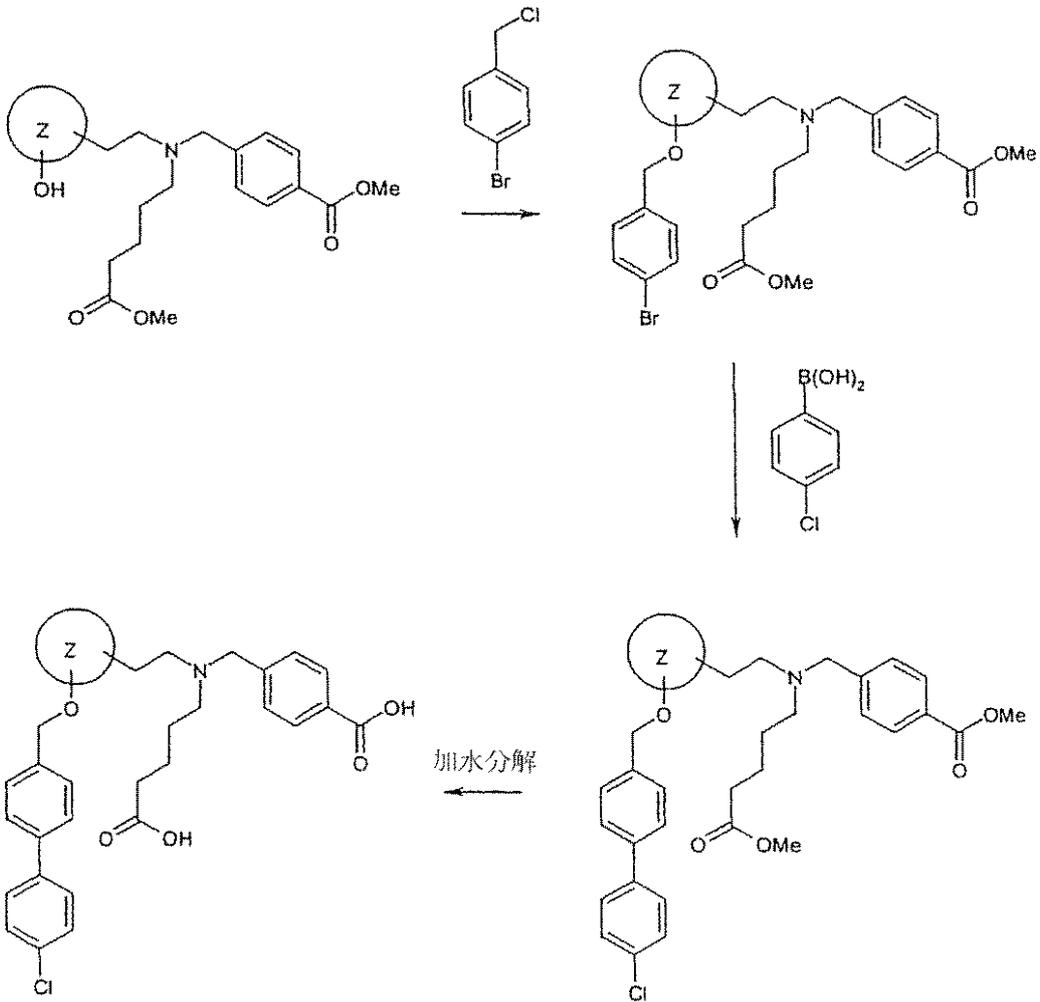
好ましくはR=t-BU

【0054】

方法D/F/Eによる反応順序の例

【化29】

40



10

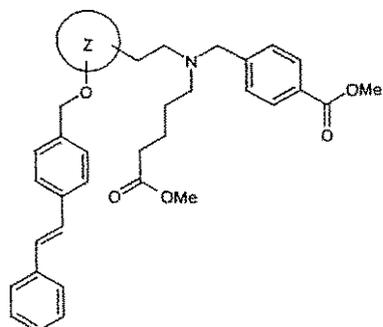
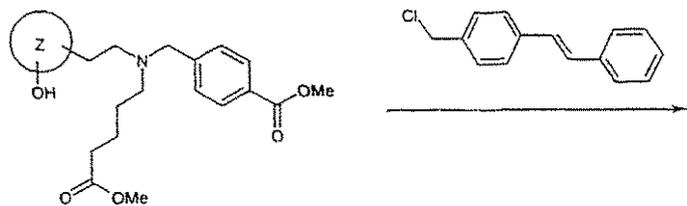
20

30

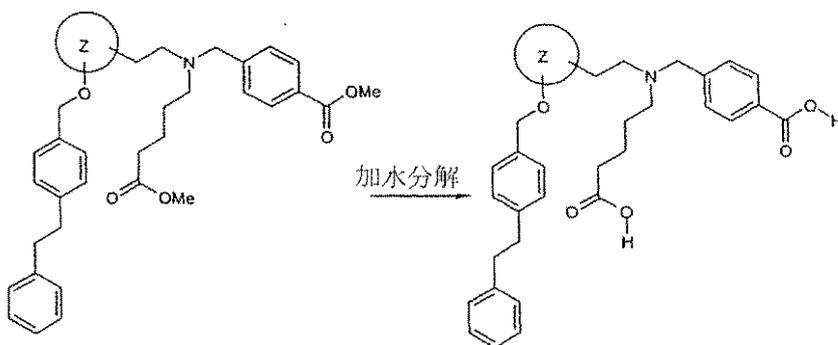
【 0 0 5 5 】

方法D/G/Eによる反応順序の例

【 化 3 0 】



水素添加



10

20

30

40

50

【0056】

または、式(1)の化合物は、固相、例えば、ポリスチレン樹脂、特に好ましくは商業的に入手可能なWangポリスチレン樹脂上で、製造することもできる、この場合、樹脂を先ず、ジメチルホルムアミド(DMF)のような溶媒中で膨潤させる。次に、出発物質として作用する適切なカルボン酸を、一般的な方法を用いて樹脂に結合させる。例えば、ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)のような塩基、および酸ハロゲン化物、例えば塩化ジクロロベンゾイルのようなカルボキシル単位を活性化する試薬の存在下に、ジメチルホルムアミド(DMF)のような溶媒中で、カルボン酸を樹脂に結合させることができる。しかし、この目的に一般に使用される他の試薬を使用することもできる。反応混合物を少なくとも2時間、好ましくは12時間、特に好ましくは約24時間にわたって、室温、大気圧において攪拌し、固相の装填量に基づいて過剰の、好ましくは2~3倍過剰のカルボン酸を使用する。

【0057】

未反応試薬を除去した後、必ずしも必要ではないが、樹脂に結合したカルボン酸を誘導体化して、カルボン酸を前もって除去することができる。このように、例えば、適切な4-アミノ安息香酸または4-ホルミル安息香酸誘導体を樹脂に結合させ、次に、式(II)、(IV)および(VI)の化合物の製造に関して下記に記載するように、連続還元アミノ化によって、式(VIII)の化合物に変換することができ、次に、その化合物を方法Dと同様に、固相において、目的とする化合物に変換することができる。

【0058】

樹脂からの除去は、固相における目的とする化合物の所望の合成後に、酸性媒体中で一般

的な方法によって行われる。樹脂から開裂した生成物は、存在する溶媒の除去後に、クロマトグラフィー法のような既知の精製法によって精製することができる。

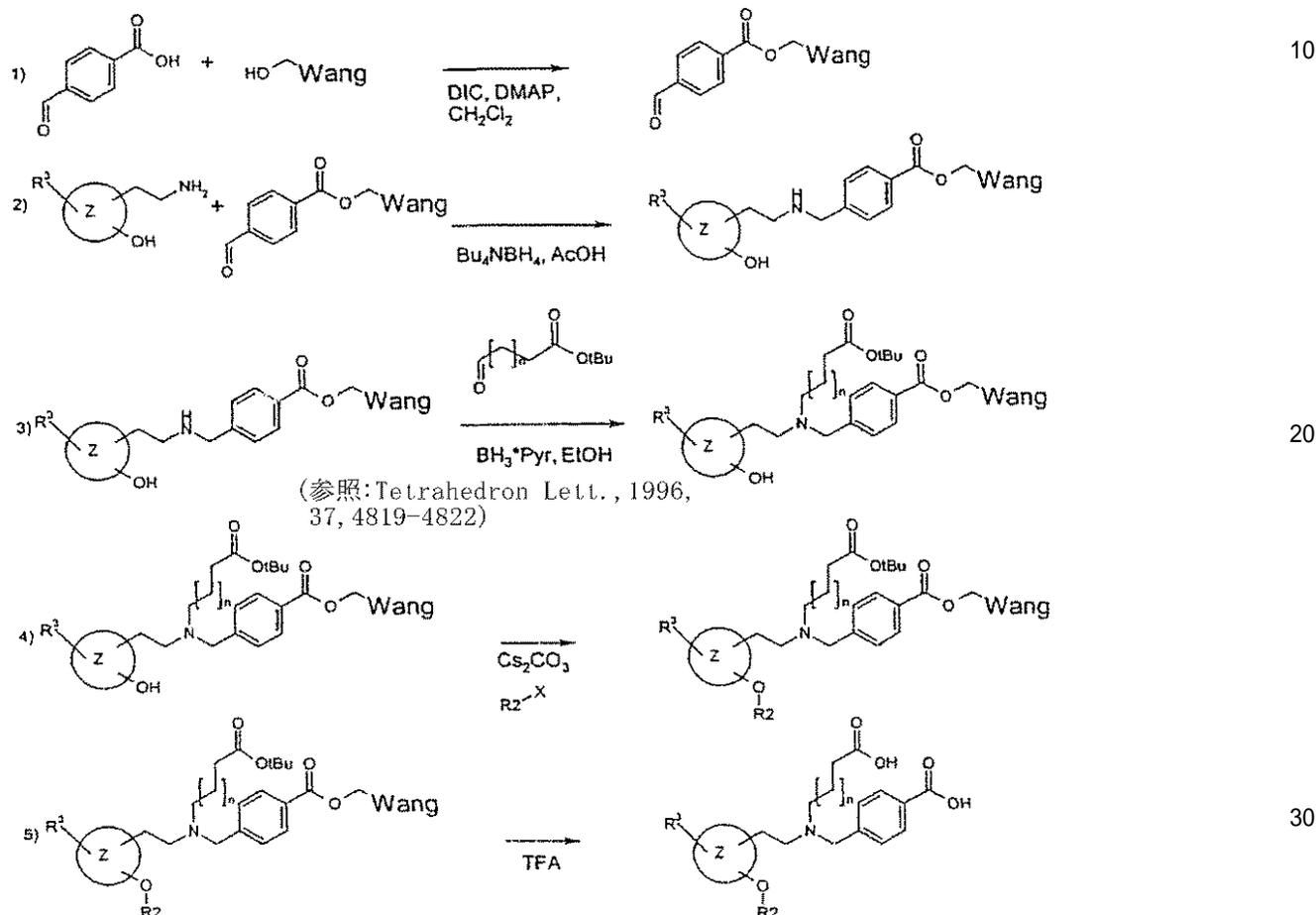
【0059】

下記に示す反応式は、式(1)の化合物の可能な固相合成を示すが、当業者に既知であるかまたは文献から既知の他の合成経路も使用しうる。

【0060】

固相合成の実施例A:

【化31】

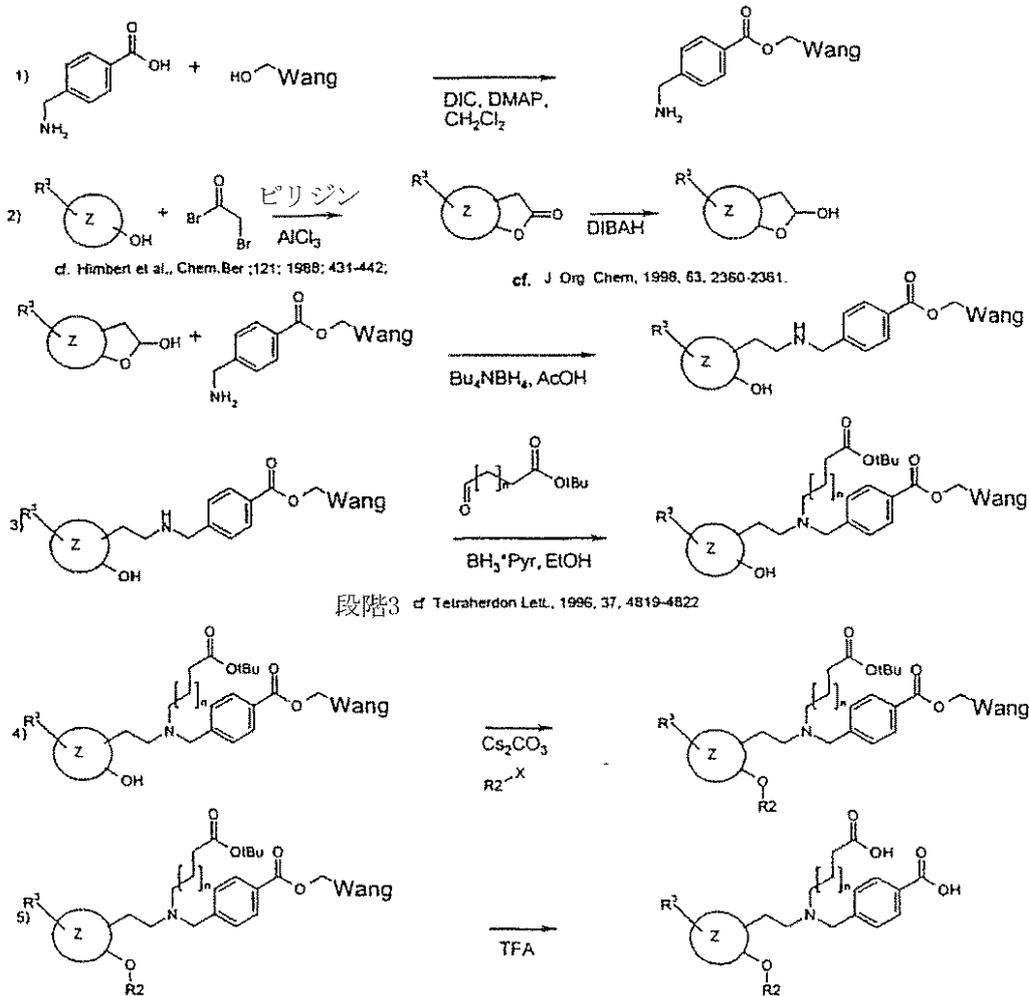


式中のWangは、Wangポリスチレン樹脂を意味する。

【0061】

固相合成の実施例B:

【化32】



10

20

式中のWangは、Wangポリスチレン樹脂を意味する。

30

【0062】

本発明の方法に好ましい溶媒は、反応条件下に変化しない一般的な有機溶媒、または水である。本発明の方法に関しては、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジメチルエーテル、または炭化水素、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンまたは石油エーテル、またはアミド、例えば、ジメチルホルムアミドまたはヘキサメチル燐酸トリアミド、または1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、1,3-ジメチルテトラヒドロピリミジン-2-オン、アセトニトリル、酢酸エチルまたはジメチルスルホキシドを使用するのが好ましい。前記溶媒の混合物も当然使用することができる。

【0063】

本発明の方法に好ましい塩基は、塩基性反応に一般に使用される塩基性化合物を包含する。アルカリ金属ハロゲン化物、例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム、またはアルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドまたはカリウムt-ブトキシド、または炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムまたは炭酸カリウム、またはアミド、例えば、ナトリウムアミドまたはリチウムジイソプロピルアミド、または有機リチウム化合物、例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムまたはメチルリチウム、またはナトリウムヘキサメチルジシラザンを使用するのが好ましい。

【0064】

本発明の方法A~Cは、アセトニトリル中で、化合物(II)と(III)、(IV)と(V)、お

50

よび(VI)と(VII)を、それぞれ、炭酸ナトリウム、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaOH または NaH のような塩基の存在下に、反応させることによって行うのが好ましい。反応は一般に、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +70$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、 $0.5 \sim 5$ バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

【0065】

本発明の方法A~Cにおいて、式(I)の化合物は、式(II)、(IV)または(VI)の化合物の1つのアミン官能基によって、式(III)、(V)または(VII)の化合物の1つにおける脱離基Eを求核置換することにより製造する。好適な脱離基Eは、例えば、ハロゲン、トシレート、メシレート、またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート/ PPh_3 のような試薬によって活性化される(Mitsunobu反応)ヒドロキシル官能基である。 10

【0066】

本発明の方法Dは、アセトニトリル中で、化合物(VIII)と(IX)を、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaOH または NaH のような塩基の存在下に、反応させることによって行うのが好ましい。反応は一般に、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +90$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、 $0.5 \sim 5$ バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

【0067】

本発明の方法Dにおいて、式(I)の化合物は、式(VIII)の化合物のヒドロキシルまたはチオール官能基によって、式(IX)の化合物における脱離基Eを求核置換することにより製造する。好適な脱離基Eは、例えば、ハロゲン、トシレート、メシレート、またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート/ PPh_3 のような試薬によって活性化される(Mitsunobu反応)ヒドロキシル官能基である。 20

【0068】

本発明の方法Eにおいて、 R^1 および R^2 がそれぞれ遊離カルボキシル官能基を表す式(I)の化合物は、化合物(X)のエステルおよび/またはニトリル官能基を、対応する遊離カルボキシル官能基に変換することにより得る。この反応は、例えば、 HCl または H_2SO_4 のような強酸、または NaOH 、 KOH または LiOH のような強塩基の水溶液を添加することによって行うことができる。この反応は、前記の有機溶媒の1つ、水、有機溶媒の混合物、または有機溶媒と水との混合物中で行うことができる。本発明によれば、例えば、水とメタノールまたはジオキサンとの混合物中で反応を行うのが好ましい。一般に、反応は、 $-20 \sim +90$ 、好ましくは $0 \sim +90$ の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、 $0.5 \sim 5$ バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。 30

【0069】

本発明の方法Fにおいて、式(I)の化合物は、置換可能な基Lを有する式(XI)の化合物と、式(XII)の化合物とを、パラジウム化合物、および適切であれば還元剤および他の添加剤の存在下に、塩基性媒体中で反応させることにより製造する。形式的には、例えば L.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser編、Wiley & Sons, 1994に記載のように、反応は、式(XI)の化合物と式(XII)の化合物との還元カップリング 40 である。

【0070】

式(XI)の化合物における好適な置換可能な基Lは、例えば、 Br または I のようなハロゲン基、またはトリフェート基のような一般的な脱離基である。

【0071】

式(XII)の化合物は、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ および $-\text{Sn}(\text{nBu})_3$ から成る群から選択される反応性基Zを有する。

【0072】

パラジウム化合物として使用するのに好適な化合物は、パラジウム(II)化合物、例えば、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、またはパラジウム(0)化合物、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ また 50

はPd₂(dba)₃である。必要であれば、トリフェニルホスフィンのような還元剤、またはCu(I)Br、NBu₄NCl、LiClまたはAg₃PO₄のような他の添加剤を、反応混合物に付加的に添加してもよい(T. Jeffery, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Braese, A. deMejiere, "Metal-catalyzed cross-coupling reactions", F. Diederich, P.J. Stang編, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166参照)。

【0073】

反応は、Na₂CO₃、NaOHまたはトリエチルアミンのような一般的な塩基の存在下に行われる。好適な溶媒は、前記の有機溶媒であり、ジメトキシエタンのようなエーテルが特に好ましい。一般に、反応は、-20 ~ +90、好ましくは0 ~ +90の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、0.5~5バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

10

【0074】

本発明の方法Gにおいて、式(1)の化合物は、脱離基Eを有する式(XIII)の化合物と、本発明の方法Dの式(VIII)の化合物とを反応させ、次に、得られた式(XIV)の化合物を水素添加することにより得る。

【0075】

このように、方法Gの第一段階は方法Dと同様であるが、この場合は、式(IX)の化合物の代わりに、式(XIII)の化合物を、式(XIII)のアルコールまたはチオールと反応させる。これによって、一般的な水素添加法によって、式(1)の化合物に変換しうる式(XIV)の不飽和化合物を得る。

20

【0076】

本発明によれば、Pd/炭素またはPtO₂のような触媒の存在下に、式(XIV)の化合物を水素で水素添加するのが好ましい。

【0077】

方法Gは、前記の有機溶媒の1つにおいて行うことができる。ここでは、酢酸エチルが好ましい。一般に、反応は、-20 ~ +90、好ましくは0 ~ +90の温度で行うことができる。反応は、大気圧、高圧または減圧(例えば、0.5~5バール)において行うことができる。一般に、反応は大気圧下に行われる。

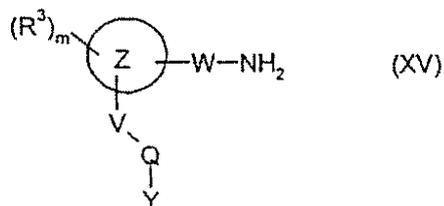
【0078】

式II、IVおよびVIの新規化合物は、一般に既知の下記の方法によって得られる：

30

a) 式(XV)、(XVI)および(XVII)のアミン：

【化33】



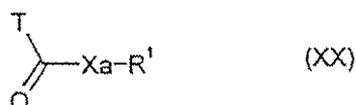
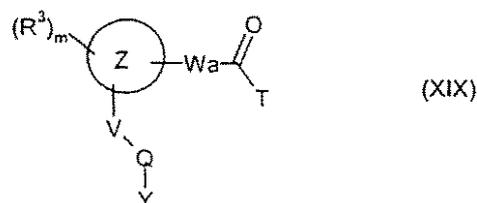
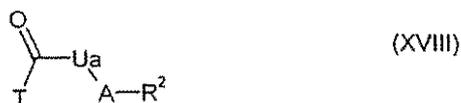
40



[式中、基R¹、R²、R³、m、V、Q、U、W、X、YおよびAは前記のように定義される]を、式(XVIII)、(XIX)、(XX)のカルボニル化合物：

50

【化34】



10

20

30

40

[式中、

Ua、WaおよびXaはそれぞれ、U、WおよびXと同意義であるが、それより1炭素単位短く；
Tは、水素またはC₁~C₄アルキル官能基を表し、UaまたはXaに結合して環を形成してもよ

く；
他の基は前記のように定義される]

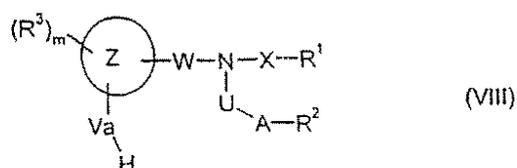
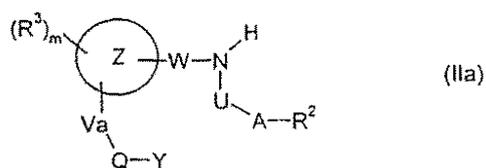
と反応させて、先ずシッフ塩基を得、次に、それをNaBH₄、H₂/Pd/C等のような一般的な還元剤で還元するか、またはH₂/Pd/C、NaCNBH₃、NaH(OAc)₃のような還元剤の存在下に、還元アルキル化条件において直接的に反応させる (Patai編、The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, p.276-293、およびそれに引用されている文献を参照) ；

b) 式 (XV)、(XVI) および (XVII) のアミンを、式 (III)、(V)、(VII) の化合物と反応させる (例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 第四版、Wiley, 1992, p.411、およびそれに引用されている文献を参照) 。

【0079】

式 (IIa) のアミンまたは式 (VIII) の化合物：

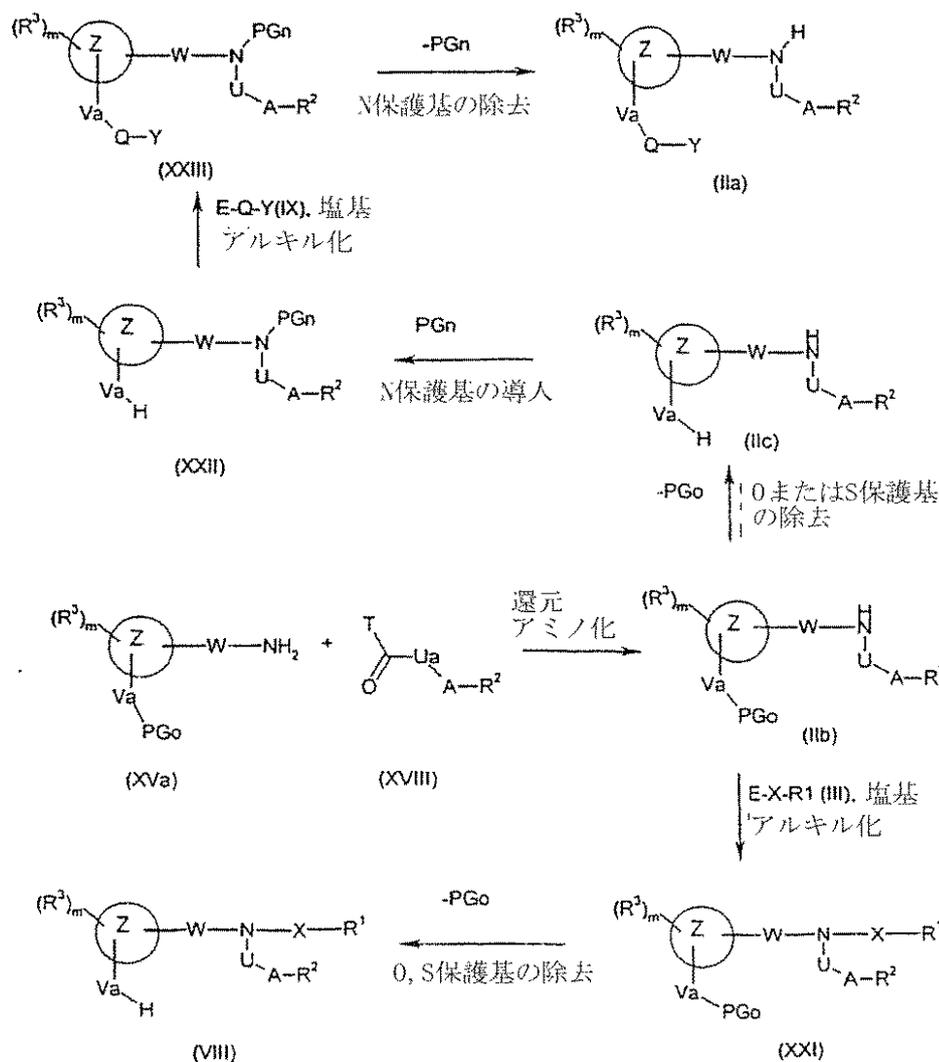
【化35】



[式中、Vaは0またはSを表す]

は、一般に既知の方法で、下記の反応式によって得られる：

【化36】



10

20

30

40

50

【0080】

前記反応式において、PGoは、一般的なフェノールまたはチオフェノール保護基、例えば、 CH_3 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$ 、 SiMe_3 を表し、PGnは、アミン保護基、例えば、 tBuOCO を表し、Tは、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル官能基を表し、Uaに結合して環を形成してもよく、Uaは、Uと同意義であるが、それより 1CH_2 基短い。他の基は前記のように定義される。

【0081】

(IIb)は、例えば、(XVa)を(XVIII)と先ず反応させて、シッフ塩基を得、次に、 NaBH_4 、 $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 等のような一般的な還元剤でそれを還元するか、または $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 、 NaCNBH_3 または NaH(OAc)_3 のような還元剤の存在下に還元アルキル化条件において直接的に反応させる場合に得られる。塩基の存在下の式(III)の化合物との反応によって、化合物(IIb)を式(XXI)の化合物に変換することができる(例えば、方法A参照)。

【0082】

(IIb)または(XXI)におけるOまたはS保護基は、好適な試薬を使用して除去することができる(T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版、New York, 1991参照)。式(IIb)または(XXI)において、-Va-PGoが例えば $-\text{O}-\text{CH}_3$ を表す場合、 $-70 \sim 20$ において塩化メチレン中で三臭化硼素を使用するか、 $25 \sim 50$ においてクロロホルム中で沃化トリメチルシリルを使用するか、または 150 においてDMF中でナトリウムエチルチオレートを使用してフェノールを形成して、メチル基を除去することができる。

【0083】

得られた式(IIc)の化合物から、アミノ官能基を保護し(T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版、New York, 1991参照)、次に、得られた式(XXII)のアミノ保護化合物を式(IX)の化合物(方法D参照)と反応させることによって、式(XXIII)の化合物を得ることができる。

【0084】

(XXII)におけるようなN保護基は、一般的な方法によって導入し、再び除去することができる(T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版、New York, 1991参照)。式(XXII)において、PGnが、例えばtBuOCOを表す場合、保護基は、アミンとtert-ブチルピロカルボネートとを極性または非極性溶媒中で0 ~ 25 10
で反応させることによって導入することができる。(IIa)を得るための保護基の除去は、0 ~ 25 において、種々の酸、例えば、HCl、H₂SO₄またはCF₃COOHを使用して行うことができる(前記文献を参照)。

【0085】

式(III)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法によって合成できる(例えば、*J. Chem. Soc.* 1958, 3065参照)。

【0086】

式(V)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、*J. Med. Chem.* 1989, 32, 1757; *Indian J. Chem. Sect. B* 1985, 24, 1015; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1973, 92, 1281; *Tetrahedron Lett.* 1986, 37, 4327参照)。

【0087】

式(VII)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、*J. Org. Chem.* 1959, 24, 1952; *Collect Czech. Chem. Commun* 1974, 39, 3527, *Helv. Chim. Acta* 1975, 58, 682; *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 623参照)。

【0088】

式(IX)の物質は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、*J. prakt. Chem.* 1960, 341; *Farmaco編, Sci.* 1956, 378; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 1984, 19, 205; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1 30
951, 97; *Liebigs Ann. Chem.* 1954, 586, 52; EP-A-0334137参照)。特に、4'位にさらに置換基を有する4-クロロメチルピフェニル化合物は、Pd(PPh₃)₄またはPdCl₂(PPh₃)₂のようなパラジウム触媒および炭酸ナトリウムの存在下に4-(B(OH)₂-Ph-CHOと対応する4置換プロモフェニル化合物とをカップリングさせて、対応するピフェニル化合物を得、次に、NaBH₄を使用してアルコールに還元し、例えばSOCl₂を使用して、対応する塩化物に変換することによって製造できる。

【0089】

式(III)、(V)、(VII)および(IX)において、Eがハロゲンを表す場合、化合物は、一般に既知の方法によって、例えば、アルコールと、塩化チオニルまたは塩化スルフィルのような塩素化剤とを反応させることによって製造することもできる(例えば、*J. March, Advanced Organic Chemistry*, 第四版、Wiley, 1992, p.1274、およびそれに引用されている文献を参照)。

【0090】

式(XV)のアミンは、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、*Tetrahedron* 1997, 53, 2075; *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1321; WO 97/29079; *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5396参照)。この化合物は、例えば、式(XV)の化合物の基W-NH₂の代わりに、基W'-Halが存在し、W'が1C原子短いW基である対応するハロゲン化物、特に塩化物から、ハロゲン化物基をシアノ基で置換して対応するニトリル化合物を得、ニトリル基を還元するか、または、式(XV)の化合物の基W-NH₂の代わりに、基W'-CHOが存在し、W'が1C原子短い基Wである対応するアルデヒド化 40 50

化合物を、ニトロメタンを使用して反応させ、次に還元することによって、得ることができる。式(XV)のアミンのいくつかの例示的合成経路を下記に示す(該合成経路において、示されている試薬は一般に、多くの可能性の1つにすぎない)。従って、例えば、アルデヒド基のアルコール基への還元、ハロゲン基によるアルコール基の置換、ニトリル基によるハロゲン官能基の置換、またはニトリル基の対応するアミノ基への還元は、そのような反応に一般に使用されるあらゆる試薬を使用して行うことができる(例えば、March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第三版、1985の適切な章を参照)。

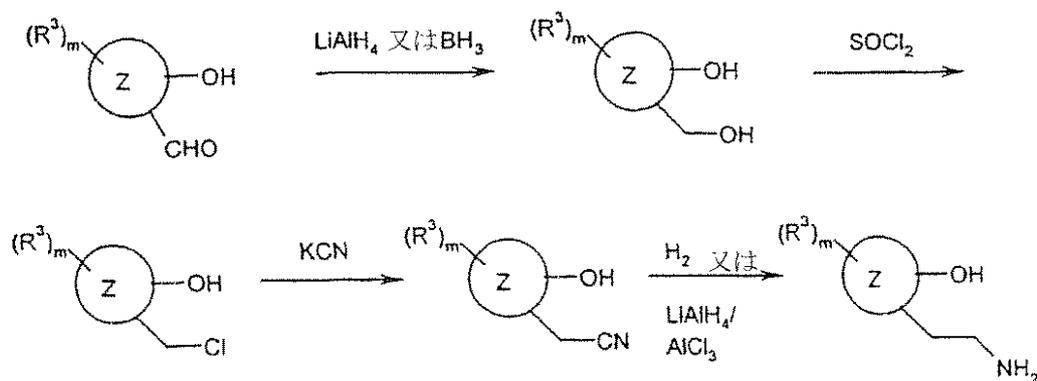
【0091】

下記に例示する合成経路において、示されている基は、前記と同様の意味を有する。

【0092】

合成経路a) :

【化37】



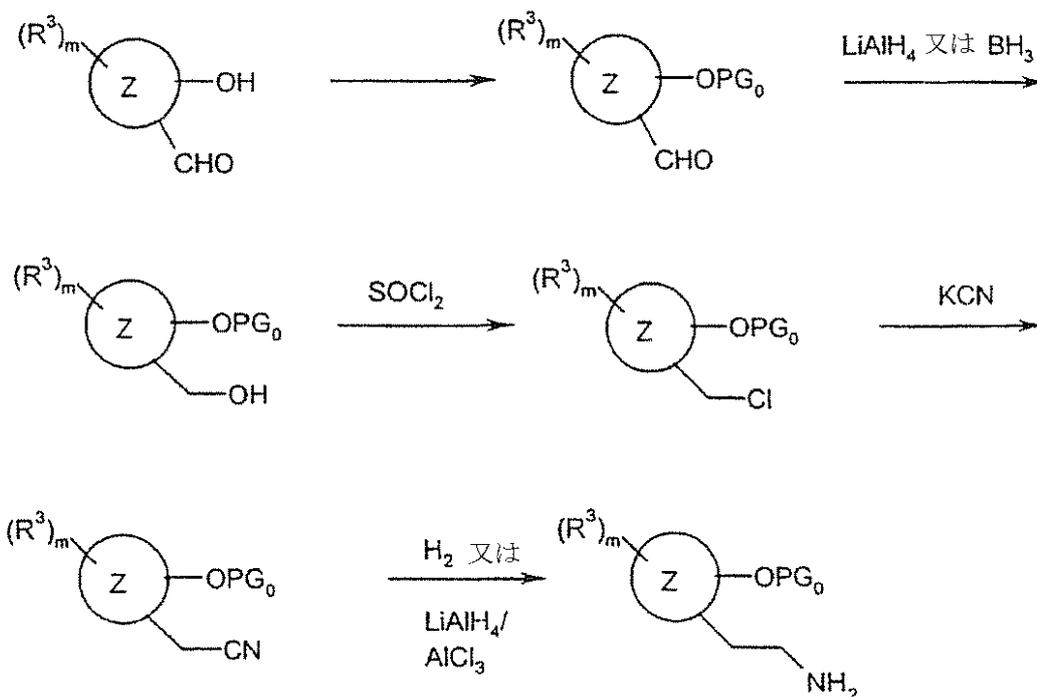
10

20

【0093】

合成経路b) :

【化38】



30

40

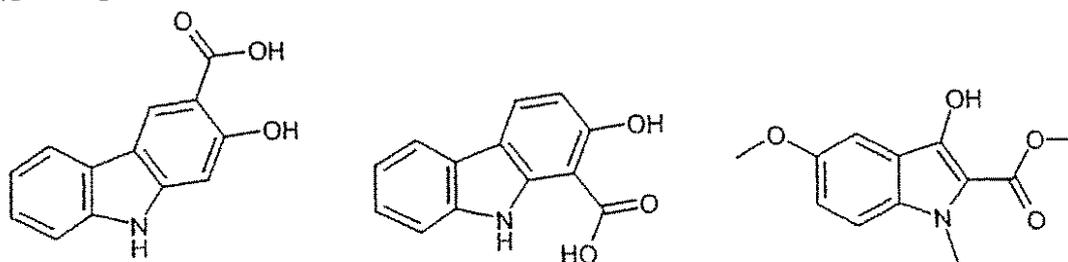
【0094】

この合成経路は、例えば、商業的に入手可能であるかまたは文献から既知のヒドロキシカ

50

ルボン酸で開始して、使用することができる：

【化39】



10

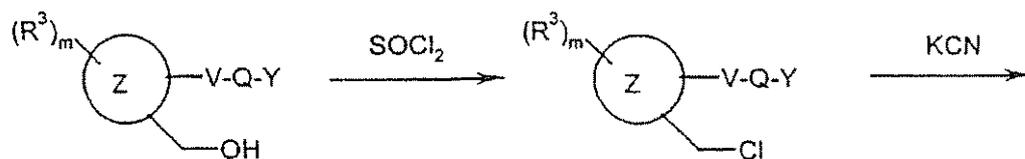
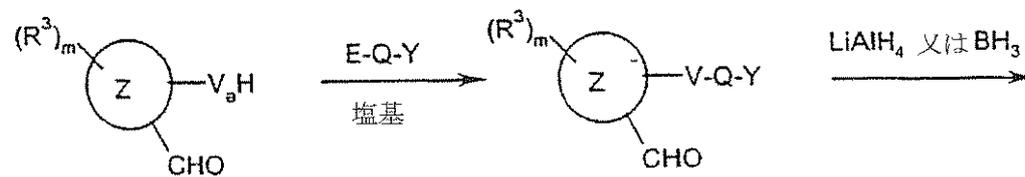


20

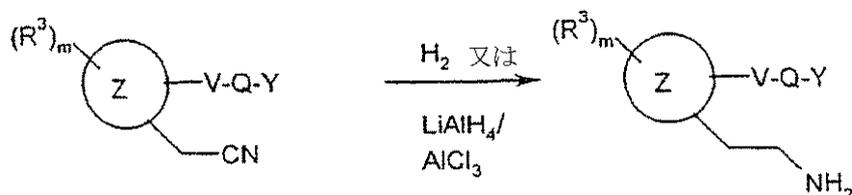
【0095】

合計経路c)

【化40】



30



40

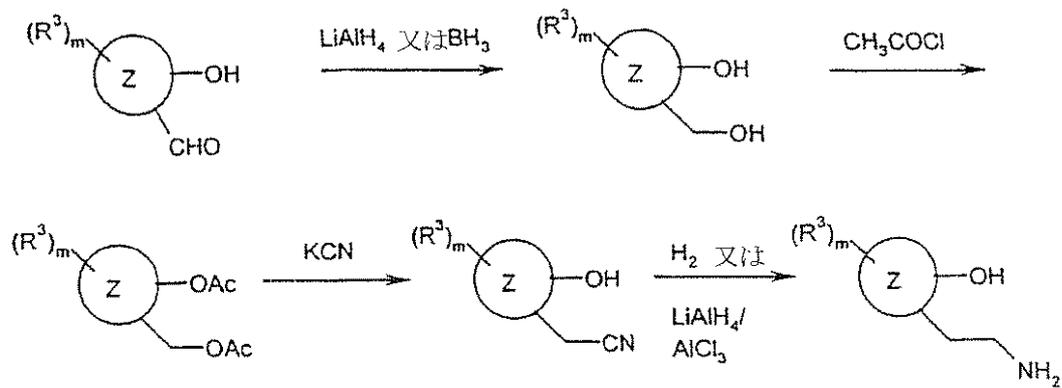
【0096】

a) ~ d) の合計経路において、ヒドロキシアルデヒドの代わりに、対応するヒドロキシカルボン酸またはヒドロキシカルボン酸エステルを使用することもできる。これらの合成経路において、対応するハロゲン化物の代わりに、対応する臭化物、メシレート、トシレートまたはアセテートを介して、第一級ヒドロキシル基をニトリル基に変換することもできる。

【0097】

合成経路d)：

【化41】

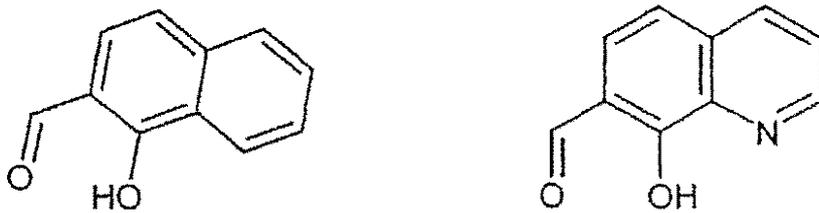


10

【0098】

この方法は、例えば、商業的に入手可能であるかまたは文献から既知の、2-ヒドロキシナフト-1-アルデヒド、1-ヒドロキシメチル-2-メトキシナフタレンまたは下記のヒドロキシアルデヒドの1つから開始して、実施することができる：

【化42】

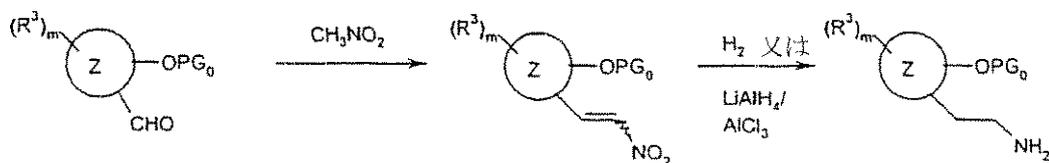


20

【0099】

合成経路e)：

【化43】

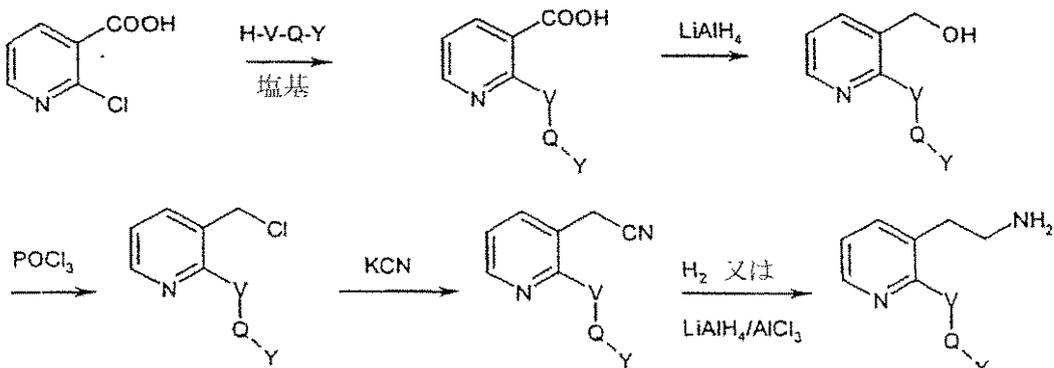


30

【0100】

合成経路f)：

【化44】



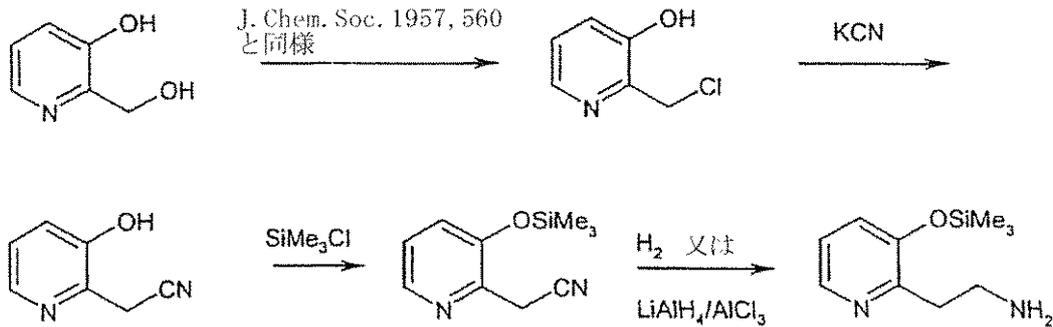
40

50

【0101】

合成経路g) :

【化45】



10

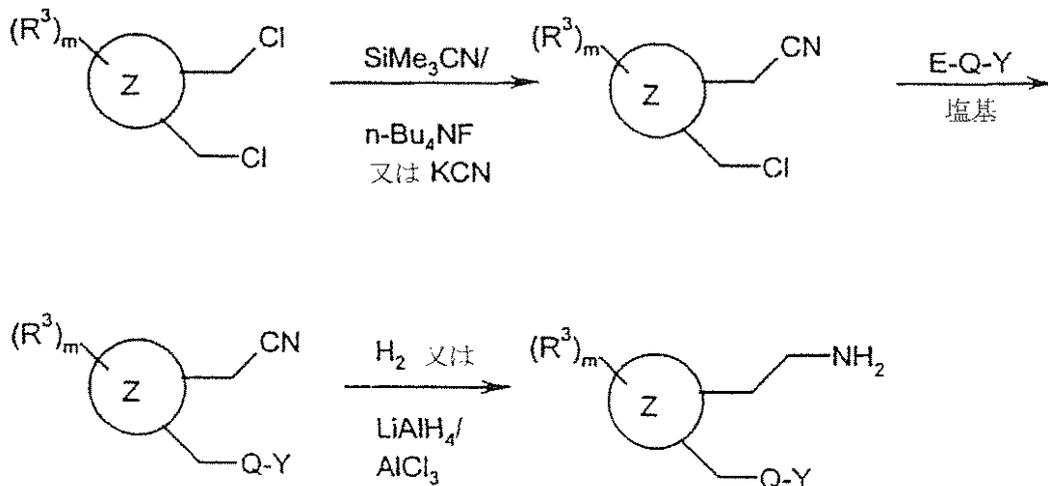
【0102】

2-シアノメチル-3-ヒドロキシピリジン、Desideriら、J. Heterocycl. Chem. 1988, 333-335の方法によっても得られる。

【0103】

合成経路h) :

【化46】



20

30

【0104】

式(XVI)のアミンは、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922参照)。

【0105】

式(XVII)のアミンは、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる(例えば、J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787参照)。

40

【0106】

式(XV)、(XVI)および(XVII)のアミンは、一般に既知の方法、例えば、対応するニトリルを還元するか、対応するハロゲン化物をフタルイミドと反応させ、次に、ヒドラジンと反応させるか、または水の存在下にアジ化アシルを再配列することによっても製造できる(例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 第四版、Wiley, 1992, p.1276、およびそれに引用されている文献を参照)。

50

【0107】

式 (XVIII) のカルボニル化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる (例えば、J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679参照)。

【0108】

式 (XIX) のカルボニル化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる (例えば、WO 96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192参照)。

【0109】

式 (XX) のカルボニル化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる (例えば、Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158参照)。

10

【0110】

式 (XVIII)、(XIX) および (XX) のカルボニル化合物は、一般に既知の方法、例えば、アルコールを酸化するか、または酸塩化物を還元するか、またはニトリルを還元することによっても製造できる (例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 第四版、Wiley, 1992, p.1270、およびそれに引用されている文献を参照)。

【0111】

式 (XII) の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる (例えば、芳香族ボロン酸については、J. Chem. Soc. C 1966, 566. J. Org. Chem., 38, 1973, 4016; またはトリブチル錫化合物については、Tetrahedron Lett. 31. 1990, 1347参照)。

20

【0112】

式 (XIII) の化合物は、商業的に入手可能であるか、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に合成できる (例えば、J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919参照)。

【0113】

本発明の化合物、特に一般式 (I) の化合物は、予期しなかった有効な薬理学的作用を示す。

【0114】

本発明の化合物、特に一般式 (I) の化合物は、血管緊張低下、および血小板凝集の阻害を誘発し、血圧の減少および冠状動脈血流の増加を生じる。これらの作用は、可溶性グアニル酸シクラーゼの直接刺激およびcGMPの細胞内増加によって仲介される。

30

【0115】

従って、本発明の化合物は、心臓血管疾患の治療、例えば、高血圧および心不全、安定および不安定狭心症、末梢および心臓血管疾患、不整脈の治療、血栓塞栓性疾患および虚血、例えば、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、末梢血流障害の治療、血栓崩壊治療、経皮経管動脈形成術 (PTA)、経皮経管冠状動脈形成術 (PTCA)、バイパス後のような再狭窄の予防、および動脈硬化症、線維性疾患、例えば、肝臓線維症または肺線維症、喘息性疾患、および尿生殖器系疾患、例えば、前立腺肥大、勃起機能障害、女性性機能障害および失禁の治療、および緑内障の治療剤に使用しうる。

40

【0116】

本発明の化合物、特に式 (I) の化合物は、NO/cGMP系障害を特徴とする中枢神経系疾患の抑制にも好適な活性化合物である。該化合物は、認識障害の除去、学習および記憶能力の向上、およびアルツハイマー病の治療に特に好適である。該化合物は、不安、緊張および抑鬱状態、CNS関連性機能障害および睡眠障害のような中枢神経系疾患の治療、ならびに食物、興奮薬および依存性物質の摂取の病理学的障害の抑制にも好適である。

【0117】

これら活性化合物はさらに、脳の血流を調節するのにも好適であり、従って、偏頭痛を抑制する有効な薬剤である。

50

【0118】

本発明の化合物は、脳卒中、脳虚血および頭蓋脳外傷のような、脳梗塞の後遺症の予防および抑制にも好適である。本発明の化合物、特に式(1)の化合物は、疼痛状態の抑制にも使用しうる。

【0119】

さらに、本発明の化合物は抗炎症作用も有し、従って、抗炎症剤として使用しうる。

【0120】

生体外における血管緊張低下作用

ウサギを、チオペンタールナトリウム(約50mg/kg)の静脈注射によって麻酔するかまたは殺し、瀉血する。動脈性伏在静脈を除去し、幅3mmの輪に分割する。それぞれの輪を、三角形の、末端の開いた、直径0.3mmの特殊ワイヤ(Remanium(登録商標))製の1対のフックに配置する。下記の組成(mM)を有する37°Cのカルボージェンガス処理Krebs-Henseleit溶液を含有する有機浴5mLに、それぞれの輪を緊張状態で導入する: NaCl: 119; KCl: 4.8; CaCl₂ · 2H₂O: 1; MgSO₄ · 7H₂O: 1.4; KH₂PO₄: 1.2; NaHCO₃: 25; グルコース: 10; ウシ血清アルブミン: 0.001%。収縮力を、Statham UC2セル(cells)で検出し、A/Dコンバーター(DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Munich)によって増幅し数値化し、チャートレコーダーで平行して記録する。収縮は、フェニレフリンを添加することによって生じさせる。

10

【0121】

数回(一般に4回)の対照サイクル後に、被験物質を、それぞれ各追加ランにおいて増加用量で添加し、被験物質の影響下に到達した収縮の高さを、直前のランで到達した収縮の高さと比較する。対照値の高さを50%減少させるのに必要な濃度(IC₅₀)を、これから算出する。標準適用量は5μLである。浴溶液中のDMSO含有量は、0.1%に相当する。結果を表1に示す:

20

【表1】

生体外における血管緊張低下作用

実施例	IC ₅₀ [Nm]
3	2
4	22
5	7
9	61
10	51
13	94
16	125

30

【0122】

生体外における組換え可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の刺激

組換え可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)の刺激、ならびにニトロプルシドナトリウムの使用および不使用およびヘム依存性sGC阻害剤1H-1,2,4-オキサジアゾール-(4,3a)-キノキサリン-1-オン(ODQ)の使用および不使用の場合の、本発明化合物に関する試験を、下記の文献に詳しく記載されている方法によって実施した: M. Hoenika, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. GerzerおよびJ-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77(1999):14-23.

40

【0123】

ヘム不含グアニル酸シクラーゼは、Tween 20を試料緩衝剤(最終濃度0.5%)を添加することによって得た。

被験物質によるsGCの活性化は、基礎活性のn倍の刺激として示す。

【0124】

50

本発明は、非毒性かつ不活性の医薬的に許容される担体に加えて、本発明化合物、特に一般式(1)の化合物を含んで成る医薬調製物、およびその調製物の製造法を包含する。

【0125】

適切な場合に1つまたはそれ以上の前記単体中の、活性化合物は、マイクロカプセル形態で存在することもできる。

【0126】

治療に有効な化合物、特に一般式(1)の化合物は、前記の医薬調製物中に、全混合物の約0.1~99.5wt%、好ましくは約0.5~95wt%の濃度で存在すべきである。

【0127】

前記の医薬調製物は、本発明化合物、特に一般式(1)の化合物の他に、他の活性医薬成分も含有してよい。

10

【0128】

ヒトおよび獣医学の両方において、24時間ごとに約0.5~約500mg/kg体重、好ましくは5~100mg/kg体重の合計量で、適切であれば複数の単一用量の形態で、本発明の活性化合物を投与して、所望の結果を得るのが一般に好都合であることがわかった。単一用量は、本発明の活性化合物を、好ましくは約1~約80mg/kg体重、特に3~30mg/kg体重の量で含有する。

【実施例】

【0129】

以下に、非制限的な好ましい実施例を使用して、本発明をさらに詳しく説明する。他に指定されなければ、全ての量はwt%で示される。

20

【0130】

略語

RT: 室温

EA: 酢酸エチル

BABA: n-ブチルアセテート/n-ブタノール/氷酢酸/燐酸塩緩衝剤

pH6 (50:9:25.15;有機相)

【0131】

薄層クロマトグラフィーの移動相

T1E1: トルエン-酢酸エチル(1:1)

30

T1EtOH1: トルエン-メタノール(1:1)

C1E1: シクロヘキサン-酢酸エチル(1:1)

C1E2: シクロヘキサン-酢酸エチル(1:2)

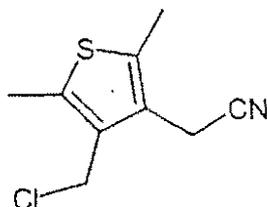
【0132】

出発物質

実施例I

[4-(クロロメチル)-2,5-ジメチル-3-チエニル]アセトニトリル

【化47】



40

乾燥アセトニトリル30mL中の3,4-ビス(クロロメチル)-2,5-ジメチルチオフェン(Gaertnerら、J. Amer. Chem. Soc., 73, 1951, 5872) 2.98g(14.24mmol)の溶液を、シアニ化トリメチルシリル1.9mL(14.24mmol)およびTHF中の1-N-テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド溶液12.96mL(14.42mmol)と一緒にゆっくり滴下し、室温で一晩攪拌する。次に、回転蒸発器を使用して混合物を蒸発乾固し、得られた粗生成物をカラムクロマ

50

トグラフィー（シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1）によって精製する。これによって、無色油状物0.82g（4.1mmol、収率28%）を得る。

R_f （シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1） : 0.39

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 /ppm) : 4.58(2H, s), 3.64(2H, s), 2.42(3H, s), 2.39(3H, s)

。

MS(DCI, NH_3) : 234($\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$), 217($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

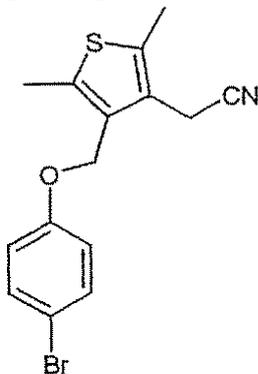
【 0 1 3 3 】

実施例 II

{ 4 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル } アセトニトリル

10

【 化 4 8 】



20

アセトニトリル20mL中の実施例Iの [4 - (クロロメチル) - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル] アセトニトリル800mg（4.33mmol）および4 - ブロモフェノール840mg（4.83mmol）の溶液に、無水炭酸カリウム830mg（6.04mmol）を添加し、混合物をアルゴン下に12時間にわたって還流しながら加熱する。冷却し、溶媒を除去した後、得られた粗生成物を分取HPLCによって精製して、無色固形物1.149g（3.42mmol、収率85%）を得る。

R_f （シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1） : 0.45

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 /ppm) : 7.48(2H, d), 7.01(2H, d), 4.98(2H, s), 3.81(2H, s), 2.38(3H, s), 2.36(3H, s)。

30

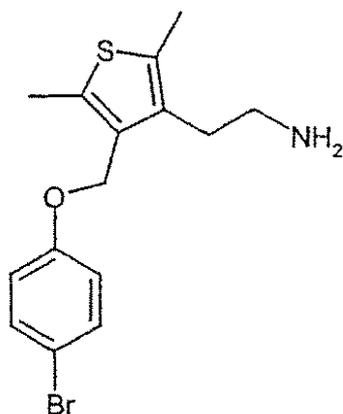
MS(DCI, NH_3) : 353.1($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

【 0 1 3 4 】

実施例 III

2 - { 4 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル } エチルアミン

【 化 4 9 】



40

三塩化アルミニウム557mg（4.18mmol）をTHF10mLに溶解し、アルゴン下に、0 に冷却し、水素化アルミニウムリチウム溶液（THF中1M）2.81mLをゆっくり添加する。次に、THF10

50

mL中の実施例IIの{4-[(4-プロモフェノキシ)メチル]-2,5-ジメチル-3-チエニル}アセトニトリル937mg(2.79mmol)の溶液を、その反応溶液にゆっくり滴下する。室温で2時間攪拌した後、反応溶液を0℃に冷却し、氷水で停止し、水酸化ナトリウム水溶液を使用してアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を除去した後、得られた粗生成物を分取HPLCによって精製して、無色油状物693mg(2.04mmol、収率73%)を得る。

R_f (ジクロロメタン/メタノール 10:1) : 0.26

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆ /ppm) : 7.48(2H, d), 7.0(2H, d), 4.86(2H, s), 3.3(2H, sブロード), 2.65-2.52(4H, m), 2.32(3H, s), 2.29(3H, s)

MS(DCI, NH₃) : 680.9[2M+H⁺], 340.1(M+H⁺)

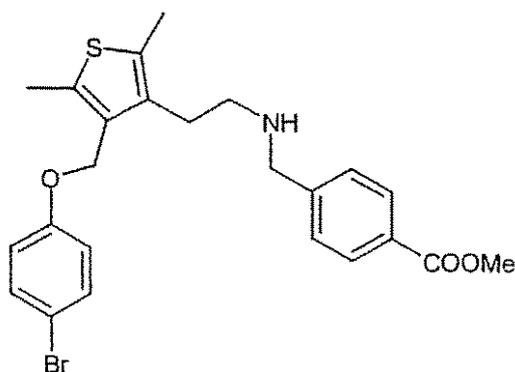
10

【0135】

実施例IV

メチル4-{ [(2-{4-[(4-プロモフェノキシ)メチル]-2,5-ジメチル-3-チエニル}エチル)アミノ]メチル}ベンゾエート

【化50】



20

エタノール5mL中の実施例IIIの2-{4-[(4-プロモフェノキシ)メチル]-2,5-ジメチル-3-チエニル}エチルアミン640mg(1.88mmol)およびメチル4-ホルミルベンゾエート308g(1.88mmol)の溶液を、還流しながら2時間加熱する。次に、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をメタノール5mLに溶解する。合計142mg(3.76mmol)の固体NaBH₄を少しずつ添加する。室温で2時間攪拌した後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。濾過した後、溶媒を減圧除去し、得られた粗生成物を分取HPLCによって精製する。これによって、無色油状物897mg(1.84mmol、収率97%)を得る。

30

R_f (シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1) : 0.57

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆ /ppm) : 8.01(2H, d), 7.59(2H, d), 7.42(2H, d), 6.88(2H, d), 4.81(2H, s), 4.23(2H, pt, 1Hを含む、ブロード), 3.89(3H, s), 3.05-2.90(2H, m), 2.89-2.77(2H, m), 2.34(3H, s), 2.31(3H, s)

MS(DCI, NH₃) : 488.1(M+H⁺)

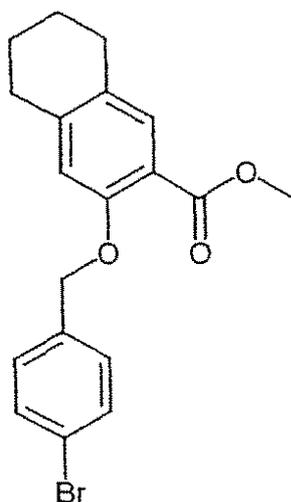
【0136】

40

実施例V

メチル3-[(4-プロモベンジル)オキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキシレート

【化51】



10

無水アセトニトリル600mL中のメチル3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキシレート (CAS52888-73-0) 20g (96.97mmol) および4-プロモベンジルブロミド25.45g (101.8mmol) の溶液に、炭酸カリウム16.1g (116.4mmol) を添加し、混合物を還流しながら加熱する。20時間後、回転蒸発器を使用して大部分の溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテルと燐酸塩緩衝剤 (pH5.5) とに分配する。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮して、粗生成物を得、エーテルから結晶化することによって精製する。これによって、無色固形物20.2g (収率56%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 5:1) : 0.49

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6 /ppm) : 12.71(dd, 4H), 2.63-2.77(m, 4H), 3.78(s, 3H), 5.12(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.60(d, 2H)

MS(ESI) : 375および377($\text{M}+\text{H}^+$), 397および399($\text{M}+\text{Na}^+$)

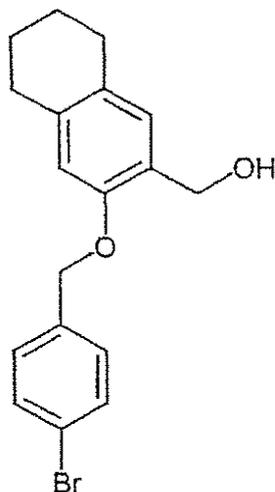
【0137】

実施例VI

{3-[(4-プロモベンジル)オキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル}メタノール

30

【化52】



40

アルゴン下、 -78°C で、無水ジエチルエステル250mL中のメチル3-[(4-プロモベンジル)オキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキシレート20.0g (53.3mmol) の溶液を、エーテル中の LiAlH_4 の1モル溶液40mL (40mmol) と混合する。一晩で混合物

50

を室温に温める。次に、2モル塩酸を使用して混合物をpH1~2に注意深く調節し、エーテルで抽出する。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮して、無色固形物16.4g(収率89%)を得る。

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 5:1) : 0.20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 /ppm) : 1.69(dd, 4H), 2.60-2.68(m, 4H), 4.47(d, 2H), 4.90(t, 1H), 5.03(s, 2H), 6.67(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.59(d, 2H)

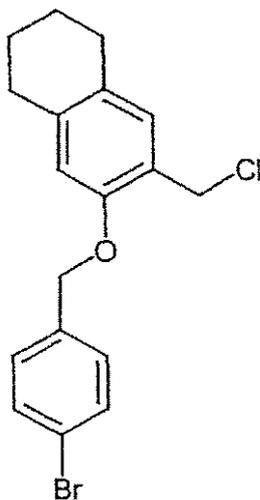
MS(DCI, NH_3) : 364および366($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

【0138】

実施例VII

6 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 7 - (クロロメチル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン 10

【化53】



20

ジクロロメタン35mL中の { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } メタノール16.4g (47.23mmol) の溶液に、新しく蒸留した塩化チオニル35mL (473mmol) を添加する。1滴のDMFを添加し、次に、混合物を1時間にわたって還流しながら加熱する。次に、溶媒および過剰の塩化チオニルを蒸留によって除去する。残渣を、少量のシクロヘキサンを含有するエーテルから再結晶する。これによって、黄色固形物17.2g (収率99%) を得る。 30

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1:1) : 0.78

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 /ppm) : 1.69(dd, 4H), 2.60-2.70(m, 4H), 4.67(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.77(s, 1H), 7.07(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.60(d, 2H)

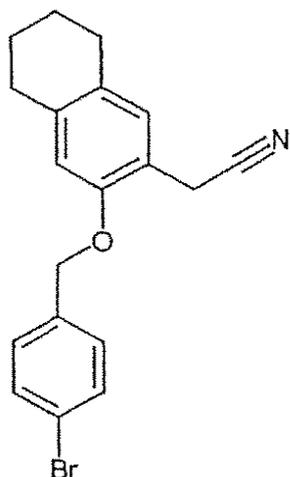
MS(DCI, NH_3) : 382($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

【0139】

実施例VIII

{ 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } アセトニトリル 40

【化54】



10

ジメチルホルムアミド850mL中の6 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 7 - (クロロメチル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン17.3g (47.31mmol) の溶液に、シアン化ナトリウム2.78g (56.77mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌する。次に、水を添加し、混合物をエーテルで抽出する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮して、生成物13.89g (収率82%) を得る。

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 3:1) : 0.51

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 /ppm) : 1.69(dd, 4H), 2.61-2.70(m, 4H), 3.80(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.01(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.59(d, 2H)

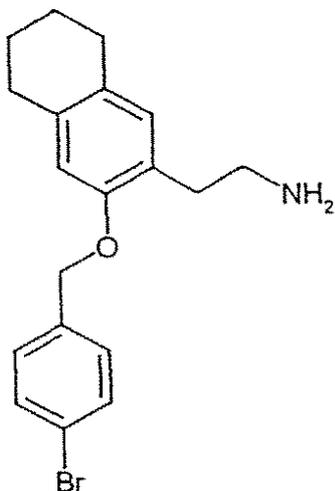
MS(DCI, NH_3) : 373および375($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

【 0 1 4 0 】

実施例 IX

2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチルアミン

【 化 5 5 】



30

40

テトラヒドロフラン (THF) 中のボラン / 硫化ジメチル錯体の2モル溶液38mLを、無水THF300mL中の { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } アセトニトリル13.5g (37.89mmol) の溶液に添加する。混合物を5時間にわたって還流しながら加熱する。冷却した後、混合物を希塩酸で酸性化し、短時間 (5分間) 再加熱する。次に、水酸化ナトリウム水溶液を使用して混合物をアルカル性にし、エーテルで抽出する。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮して、黄色蠟状固形物14.2gを得、該固形物は約92%の純度にすぎないが、精製せずに次の段階に使用する。

50

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 3:1) : 0.81

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 /ppm) : 1.68(dd, 4H), 2.03(s ブロード, 2H), 2.57-2.70(m, 8H), 5.01(s, 2H), 6.67(s, 1H), 6.80(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.59(d, 2H)

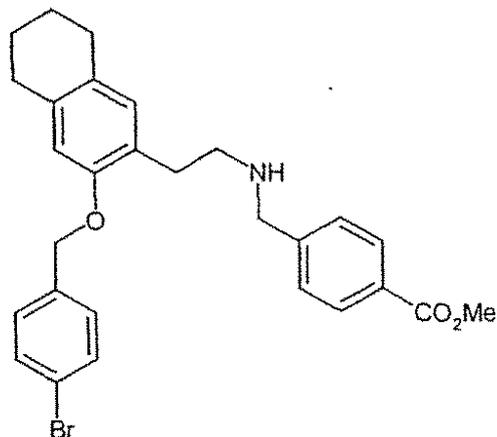
MS(DCI, NH_3) : 360および362($\text{M}+\text{H}^+$)

【0141】

実施例 X

メチル4 - { [(2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【化56】



10

20

トルエン300mL中の2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチルアミン14.84g (41.18mmol) およびメチル4 - ホルミルベンゾエート6.08g (37.06mmol) の溶液を、30分間にわたって水分離器で還流しながら加熱する。次に、回転蒸発器を使用してトルエンを除去し、残渣をメタノールに移す。固体水素化硼素ナトリウム2.34g (61.77mmol) を、氷冷却しながらそのメタノール溶液に添加する。混合物を室温で30分間攪拌し、次に、5%の濃度の燐酸二水素ナトリウム溶液で中和し、水で希釈し、エーテルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮した後、得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (移動相、シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1を使用) によって精製する。これによって5.62g (収率27%) を得る。

30

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1:1) : 0.26

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 /ppm) : 1.68(dd, 4H), 2.56-2.68(m, 8H), 3.74(s, 2H), 3.83(s, 3H), 4.99(s, 2H), 6.66(s, 1H), 6.79(s, 1H), 7.33(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.87(d, 2H)

MS(ESI) : 508および510($\text{M}+\text{H}^+$)

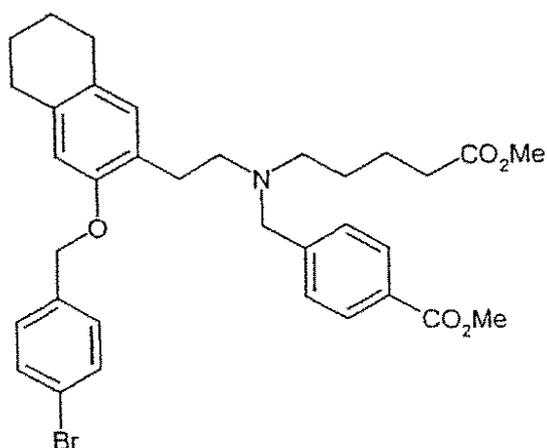
【0142】

実施例 XI

メチル4 - { [(2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチル) (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

40

【化57】



10

ブチロニトリル150mL中の、メチル4 - { [(2 - { 3 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチル) アミノ] メチル } ベンゾエート2.3g (4.52mmol)、メチルプロモバレート1.06g (5.43mmol) および炭酸カリウム0.75g (5.43 mmol) を、還流しながら加熱する。48時間後、反応が終了している。混合物を蒸発乾固体する。次に、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮した後、粗生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (移動相、シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 : 1 を使用) によって精製する。これによって、無色油状物622mg (収率60%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) : 0.53

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 / ppm) : 1.32-1.47 (m, 4H), 1.67 (dd, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.50-2.69 (m, 8H), 3.54 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)

MS (ESI) : 622 および 624 ($\text{M}+\text{H}^+$)

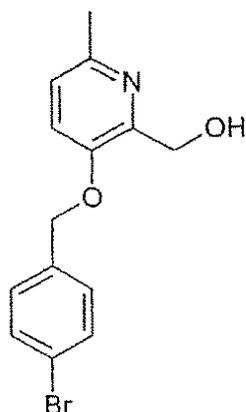
【 0 1 4 3 】

実施例 XII

{ 3 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } メタノール

【 化 5 8 】

30



40

アセトニトリル50mL中の2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - ピリジノール3.86g (37.73mmol) および4 - ブロモベンジルブロミド8.32g (33.27mmol) の溶液に、無水炭酸カリウム9.58g (69.31mmol) を添加し、混合物をアルゴン下に12時間にわたって乾留させながら加熱する。冷却し、溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 / 1) によって精製して、無色固形物7.205g (23.38mmol、収率82%) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 / ppm) : 7.59 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.1 (1H, d)

50

, 5.14(2H, s), 4.79(1H, t), 4.55(2H, d), 2.4(3H, s)

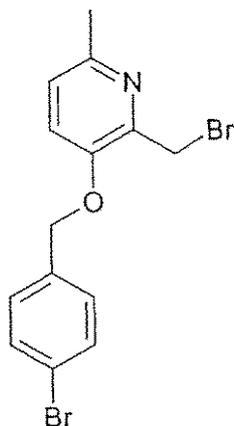
MS(DCI, NH₃): 308/310(M+H⁺)

【0144】

実施例 XIII

3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 2 - (プロモメチル) - 6 - メチルピリジン

【化59】



10

THF160mL中の { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } メタ
ノール7.205g (23.38mmol) の溶液を、THF320mL中のトリフェニルホスフィン9.2g (35.07
mmol) および三臭化炭素11.63g (35.07mmol) の溶液に添加する。室温で5時間攪拌した後
、さらに3.066gのトリフェニルホスフィンおよび3.877gの三臭化炭素 (それぞれ0.5当量
) を固体形態で添加する。12時間後、混合物を蒸発乾固し、エーテルに移し、珪藻土で濾
過し、有機相を蒸発によって濃縮し、得られた生成物を、フラッシュクロマトグラフィー
 (シリカゲル、ジクロロメタン) によって単離する。これによって、無色固形物2.028g (
5.46mmol、収率23%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1:1) : 0.35

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆ /ppm): 7.61(2H, d), 7.46(2H, d), 7.43(1H, d), 7.19(1H, d
) , 5.21(2H, s), 4.64(2H, s), 2.38(3H, s)

30

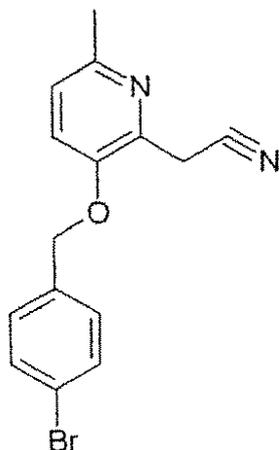
MS(DCI, NH₃): 370/372(M+H⁺)

【0145】

実施例 XIV

{ 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } アセトニトリル

【化60】



40

シアン化トリメチルシリル2.99mL (22.45mmol) およびTHF中の1 - N - テトラ - n - ブチル

50

アンモニウムフルオリド溶液22.45mL (22.45mmol) を、乾燥アセトニトリル350mL中の3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 2 - (プロモメチル) - 6 - メチルピリジン5.55g (14.97mmol) の溶液にゆっくり滴下し、混合物を室温で一晩攪拌する。次に、回転蒸発器を使用して混合物を蒸発乾固し、得られた粗生成物をカラムクトマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 1.5 : 1) によって精製する。これによって、無色油状物4.29g (13.53mmol、収率90%) を得る。

R_f (シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) : 0.21

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , /ppm) : 7.59(2H, d), 7.45(2H, d), 7.42(1H, d), 7.29(1H, d), 5.19(2H, s), 4.09(2H, s), 2.4(3H, s)

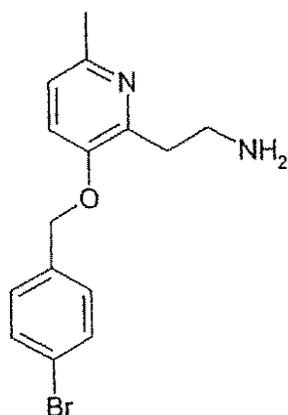
MS(DCI, NH_3) : 632.7/634.8(2M+ H^+), 317(M+ H^+)

10

【 0 1 4 6 】

実施例 XV

2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } エチルアミン
【化 6 1】



20

THF50mL中の { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } アセトニトリル3.25g (10.25mmol) の溶液に、ポラン - 硫化ジメチル錯体溶液525 μL (30.76mmol) を0 でゆっくり滴下する。融解し、室温で2時間攪拌した後、反応溶液を0 に冷却し、1N - HCl溶液で停止する。次に、回転蒸発器を使用して混合物を蒸発乾固し、酢酸エチルに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を使用してアルカリ性にする。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去した後、得られた粗生成物をカラムクトマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/酢酸 100 : 10 : 1.5) によって精製し、無色油状物325mg (1.01mmol、収率10%) を得る。

30

R_f (ジクロロメタン/メタノール 10:1) : 0.05

LC-MS : R_t = 1.524分、MS(ESI) : 321(M+ H^+)

LC-MS法 :

カラム : Symmetry C 18 ; 21mm x 150mm ; 5 μm

イオン化 : ESI 陽 / 陰

オープン温度 : 70 :

40

溶媒A : アセトニトリル

溶媒B : HCl(30%)0.3g/水1L

勾配 : 2.5分間で、A/B 2/98から95/5

流量 : 2分間で、0.9mL/分から1.2mL/分

MS(DCI, NH_3) : 321.1/323.1(M+ H^+)

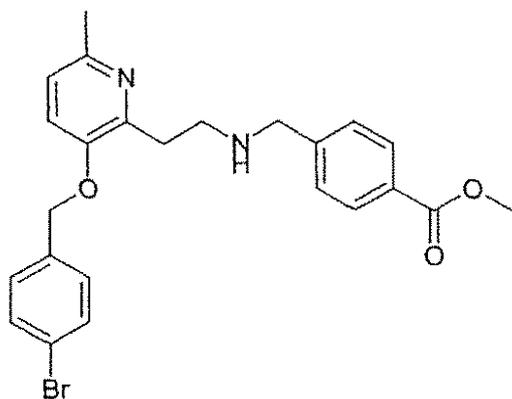
【 0 1 4 7 】

実施例 XVI

メチル4 - { [(2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } エチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【化 6 2】

50



10

エタノール5mL中の2- { 3 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } エチルアミン675mg (2.10mmol) およびメチル4 - ホルミルベンゾエート345mg (2.10mmol) の溶液を、2時間にわたって還流しながら加熱する。次に、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をメタノール5mLに溶解する。合計159mg (4.21mmol) の固体NaBH₄を少しずつ添加する。室温で2時間攪拌した後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を、塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。濾過した後、溶媒を減圧除去し、得られた粗生成物を分取HPLCによって精製する。これによって、無色油状物351mg (0.75mmol、収率35%) を得る。

20

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, /ppm) : 7.90(2H, d), 7.56(2H, d), 7.46(2H, d), 7.37(2H, d), 7.29(1H, d), 7.02(1H, d), 5.08(2H, s), 3.80(3H, s), 3.41-3.12(2H, s ブロード), 2.99-2.71(4H, m), 2.36(3H, s)

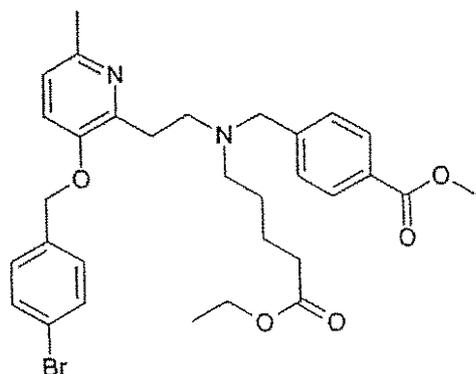
MS(ESI) : 469(M+H⁺)

【 0 1 4 8 】

実施例 XVII

メチル4 - { [(2 - { 3 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } エチル) (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【 化 6 3 】



30

アセトニトリル3mL中のメチル4 - { [(2 - { 3 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } エチル) アミノ] メチル } ベンゾエート298mg (0.63mmol) およびメチル5 - プロモバレレート150 μL (0.95mmol) の溶液に、無水炭酸ナトリウム134mg (1.27mmol) を添加し、混合物を12時間にわたって還流しながら加熱する。次に、混合物を蒸発によって濃縮し、酢酸エチルに写し、水洗する。Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した後、生成物を分取HPLCによって精製する。これによって、無色油状物293mg (0.49mmol、収率77%) を得る。

40

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, /ppm) : 7.83(2H, d), 7.54(2H, d), 7.39-7.22(5H, m), 7.0(1H, d), 5.02(2H, s), 3.99(2H, q), 3.61(2H, s), 3.29(3H, s), 2.92-2.81(2H, m), 2.76-2.64(2H, m), 2.39(2H, t), 2.32(3H, s), 2.12(2H, t), 1.42-1.26(4H, m), 1.18(3

50

H, t)

LC-MS : Rt = 3.45分、MS(ESIpos) : 597/599(M⁺)

LC-MS法 :

HPLCユニット : HP 1100

UV検出器DAD : 208 ~ 400nm

カラム : Symmetry C18 ; 50mm x 2.1mm ; 3.5 μ m

イオン化 : ESI 陽 / 陰

オープン温度 : 40 :

溶媒A : CH₃CN + 0.1% 蟻酸

溶媒B : H₂O + 0.1% 蟻酸

勾配 :

10

【表 2】

時間	A %	B %	流量
0.00	10.0	90.0	0.50
4.00	90.0	10.0	0.50
6.00	90.0	10.0	0.50
6.10	10.0	90.0	1.00
7.50	10.0	90.0	0.50

【0149】

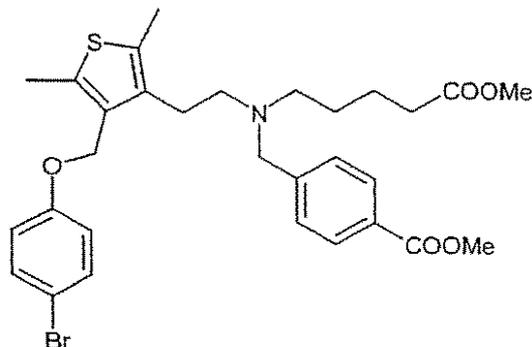
20

合成実施例

実施例 1

メチル4 - { [(2 - { 4 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル } エチル) (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【化 6 4】



30

アセトニトリル10mL中の実施例IVのメチル4 - { [(2 - { 4 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル } エチル) アミノ] メチル } ベンゾエート842mg (1.72mmol) およびメチル5 - プロモバレレート409 μ L (2.59mmol) の溶液に、無水炭酸ナトリウム365mg (3.45mmol) を添加し、混合物を、12時間にわたって還流しながら加熱する。次に、混合物を蒸発によって濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水洗する。Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した後、生成物を分取HPLCによって精製する。これによって、無色油状物1.058g (1.71mmol、収率93%) を得る。

40

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 2:1) : 0.44

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, /ppm) : 7.99(2H, d), 7.67(2H, d), 7.43(2H, d), 6.91(2H, d), 4.83(2H, s), 4.46(2H, s), 4.03(2H, q), 3.89(3H, s), 3.18-2.78(6H, m), 2.34(3H, s), 2.27(3H, s), 2.16(2H, t), 1.72-1.51(2H, m), 1.49-1.29(2H, m), 1.19(3H, t)

MS(ESI) : 616(M+H⁺)

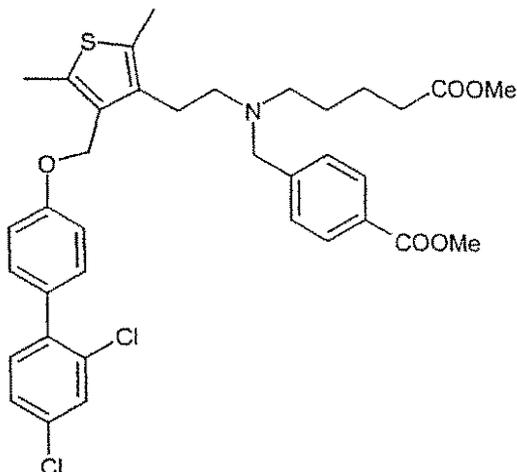
【0150】

実施例 2

50

メチル4 - { [[2 - (4 - { (2',4' - ジクロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ]
メチル } - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル) エチル] (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル)
アミノ] メチル } ベンゾエート

【化65】



10

実施例1のメチル4 - { [(2 - { 4 - [(4 - ブロモフェノキシ) メチル] - 2,5 - ジメチル
- 3 - チエニル } エチル) (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾ
エート120mg (0.19mmol) を、1,2 - ジメトキシエタン2mLに溶解し、2,4 - ジクロロフェニ
ルボロン酸44mg (0.23mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリ
ド7mg (0.01mmol) および水中のNa₂CO₃の2モル溶液215μLを、アルゴン下に添加する。次
に、その反応混合物を12時間にわたって還流しながら攪拌する。次に、その混合物を冷却
し、Extrelute1gで濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、回転蒸発器を
使用して濾液を濃縮する。得られた生成物を分取HPLCによって精製する。これによって無
色油状物73mg (0.11mmol、収率53%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 2:1) : 0.51

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, /ppm) : 8.01(2H, d), 7.71(1H, d), 7.64(2H, d), 7.49(1H,
dd), 7.41(1H, s), 7.36(2H, d), 7.00(2H, d), 4.89(2H, s), 4.47(2H, s), 4.00(2H,
q), 3.84(3H, s), 3.21-2.71(6H, m), 2.37(3H, s), 2.28(3H, s), 2.14(2H, t), 1.69-1
.51(2H, m), 1.48-1.31(2H, m), 1.13(3H, t)

30

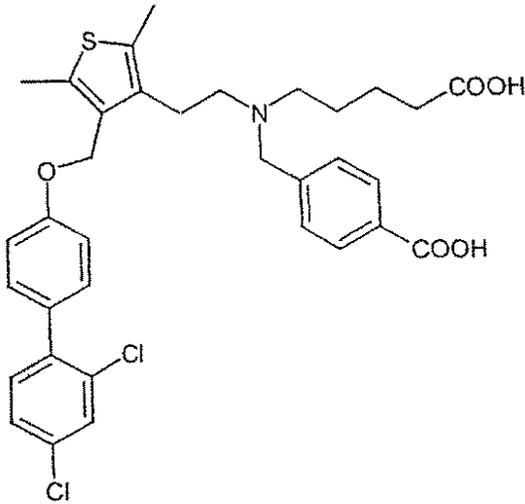
MS(ESI) : 681.9(M+H⁺)

【0151】

実施例3

4 - ({ (4 - カルボキシブチル) [2 - (4 - { [(2',4' - ジクロロ - 1,1' - ビフェニル
- 4 - イル) オキシ] メチル } - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル) エチル] アミノ } メチル
) 安息香酸

【化66】



10

ジオキサン4.0mLおよび水2mL中の実施例2のメチル4 - { [[2 - (4 - { (2',4' - ジクロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ] メチル } - 2,5 - ジメチル - 3 - チエニル) エチル] (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート68mg (0.1mmol) の溶液に、45%の濃度のNaOH水溶液500 μ Lを添加し、混合物を90 $^{\circ}$ で2時間攪拌する。冷却した後、ジオキサンを減圧除去し、1モル塩酸を使用して水性相をpH4~5に調節する。これによって生成物が沈殿し、該生成物を濾過によって採取し、水洗し、乾燥する。これによって、白色固形物47mg (0.07mmol、収率72%) を得る。

20

R_f (酢酸エチル / メタノール 7:3) : 0.22

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6 , /ppm) : 12.4 (2H, ブロード), 7.84 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.53-7.29 (6H, m), 7.03 (2H, d), 4.82 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.71-2.38 (6H, m, DMSO により部分的に不明瞭), 2.35 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.08 (2H, t), 1.48-1.28 (4H, m)

MS (ESI) : 639.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 1 5 2 】

同様の方法によって、下記の化合物を製造した。

30

【 表 3 】

例	化学式	分析データ
4 (1および4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸を使用し、実施例2および3と同様に製造)		$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (DMSO-d_6) : 12.4 (2H, ブロード), 9.99 (1H, ブロード), 8.08-7.91 (2H, m), 7.89-7.72 (6H, m), 7.67 (2H, d), 7.08 (2H, d), 4.89 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.22-2.88 (4H, m), 2.60-2.00 (10H, m), 2.39 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.08 (2H, t) を含む), 1.76-1.49 (2H, m), 1.48-1.29 (2H, m)。 (200MHz)
5 (1および4-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例2および3と同様に製造)		$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (DMSO-d_6) : 12.4 (2H, ブロード), 7.53 (6H, dd), 6.98 (6H, d), 4.81 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.71-2.02 (16H, m, DMSO により部分的に不明瞭), 2.37 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.09 (2H, t) を含む), 1.48-1.28 (4H, m)。 (200MHz)

40

【 0 1 5 3 】

【 表 4 】

例	化学式	分析データ
6(1および4-クロロフェニルボロン酸を使用し、実施例2および3と同様に製造)		$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (DMSO- d_6): 12.2(2H, ブロード), 7.82(2H, d), 7.61(4H, t), 7.49(2H, d), 7.35(2H, d), 7.03(2H, d), 4.71(2H, s), 3.60(2H, s), 2.71-2.37(6H, m, DMSOにより部分的に不明瞭), 2.35(3H, s), 2.19(3H, s), 2.08(2H, t), 1.46-1.31(4H, m)。 (200MHz)
7(1および4-フルオロフェニルボロン酸を使用し、実施例2および3と同様に製造)		$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (DMSO- d_6): 12.5(1H, ブロード), 10.05(1H, ブロード), 8.08-7.77(2H, m), 7.71-7.51(6H, m), 7.38(2H, t), 7.02(2H, d), 4.86(2H, s), 4.48(2H, s), 3.20-2.69(4H, m), 2.60-2.02(10H, m, DMSOにより部分的に不明瞭), 2.36(3H, s), 2.27(3H, s), 2.09(2H, t)を含む), 1.48-1.29(4H, m)。 (200MHz)
8(1および4-カルボキシフェニルボロン酸を使用し、実施例2および3と同様に製造)		MS:S616.1 (M+H ⁺)

10

【 0 1 5 4 】

【 表 5 】

20

例	化学式	分析データ
9(1および4-tertブチルフェニルボロン酸を使用し、実施例2および3と同様に製造)		MS:S628.1 (M+H ⁺)
10(1および3-メトキシフェニルボロン酸を使用し、実施例2および3と同様に製造)		$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (DMSO- d_6): 12.2(1H, ブロード), 10.05(1H, ブロード), 8.09-7.78(2H, m), 7.59(2H, d), 7.41-7.29(2H, m), 7.22-7.09(2H, m), 7.01(2H, d), 6.91(2H, d), 4.87(2H, s), 4.46(2H, s), 3.82(3H, s), 3.21-2.89(4H, m), 2.59-2.02(10H, m, DMSOにより部分的に不明瞭), 2.38(3H, s), 2.28(3H, s), 2.09(2H, t)を含む), 1.48-1.28(4H, m)。 (200MHz)

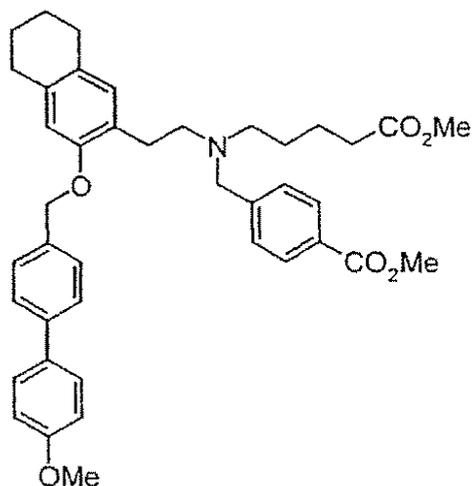
30

【 0 1 5 5 】

実施例 11

メチル4- { [(2 - { 3 - [(4' - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) メトキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチル) (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート

【 化 6 7 】



10

ジメトキシエタン (DME) 10mL 中のメチル 4 - { [(2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチル) (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート 200mg (0.32mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム - (0) 11.1mg (3モル%) の溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 56.5mg (0.35mmol) および 2モル炭酸ナトリウム水溶液 0.48mL を添加する。アルゴン下に、混合物を 3時間 にわたって還流しながら加熱する。次に、pH5 のリン酸塩緩衝剤およびエーテルを添加する。相を分離する。水性相をエーテルで抽出する。合わせたエーテル相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、回転蒸発器を使用して濃縮する。生成物を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (移動相、シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 1 を使用) によって単離する。これによって、淡黄色油状物 160mg (収率 77%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1) : 0.10

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , /ppm) : 1.58-1.72 (m, 8H), 2.16 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.55-2.59 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 5.00 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.58 (2d, 4H), 7.83 (d, 2H)

30

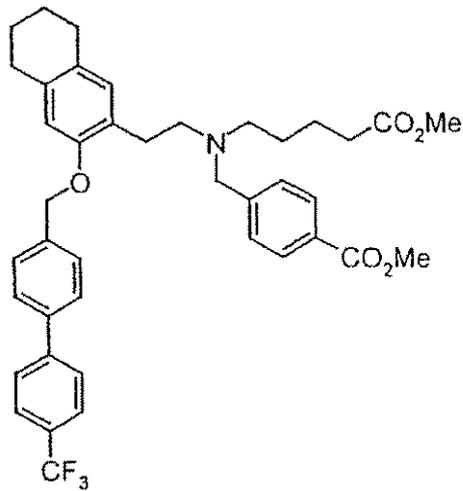
MS (ESI) : 650 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 1 5 6 】

実施例 12

メチル 4 - ({ (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) [2 - (3 - { [4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) エチル] アミノ } メチル) ベンゾエート

【 化 6 8 】



10

合成実施例11に記載したのと同様の方法により、DME 10mL中のメチル4 - { [(2 - { 3 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチル) (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート200mg (0.32mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム - (0) 11.1mg (3モル%)、4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸70.6mg (0.35mmol) および炭酸ナトリウムの2モル溶液0.48mLを使用し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) にかけて、淡黄色油状物170mg (収率67%) を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1) : 0.16

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6 , /ppm) : 1.61-1.72(m, 8H), 2.13(t, 2H), 2.40(t, 2H), 2.50-2.70(m, 4H, DMSO信号により部分的に不明瞭), 3.50(s, 3H), 3.60(s, 2H), 3.79(s, 3H), 5.03(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.78(s, 1H), 7.36(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.79-7.86(m, 6H)

MS(ESI) : 688($\text{M}+\text{H}^+$)

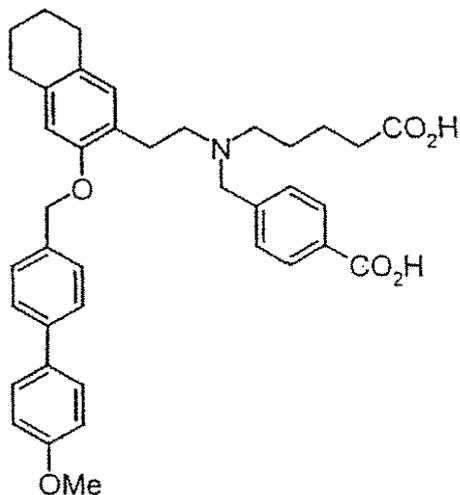
【 0 1 5 7 】

実施例13

4 - { [(4 - カルボキシブチル) (2 - { 3 - [(4' - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) メトキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル } エチル) アミノ] メチル } 安息香酸

30

【 化 6 9 】



40

テトラヒドロフラン4mLおよびメタノール4mL中のメチル4 - { [(2 - { 3 - [(4' - メト

50

キシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル)メトキシ] - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル }エチル) (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ }メチル }ベンゾエート140mg (0.22mmol) の溶液に、2モル水酸化ナトリウム水溶液8mLを添加し、混合物を還流しながら加熱する。反応が終了した後に、混合物を少量の水で希釈し、エーテルで抽出する。2モル塩酸を使用して水性相をpH5に調節し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル抽出物を蒸発乾固する。残渣をエーテルで沸騰させ、冷却した後、濾過する。これによって薄ページ色固形物85mg (収率63%)を得る。

融点 : > 240

R_f (酢酸エチル) : < 0.05

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , /ppm) : 1.39-1.47(m, 4H), 1.67-1.70(m, 4H), 2.11(t, 2H) 10
 , 2.44(m, 2H), 2.57(m, 4H), 2.65(m, 4H), 3.62(s ブロード, 2H), 3.80(s, 3H), 5.00
 (s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.78(s, 1H), 7.01(d, 2H), 7.37(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.58(2
 d, 4H), 7.83(d, 2H), 12.38(ブロード, 2H)

MS(ESI) : 622($\text{M}+\text{H}^+$)

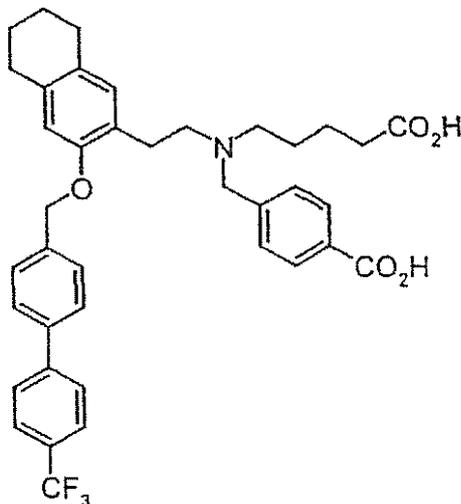
【 0 1 5 8 】

実施例 14

4 - ({ (4 - カルボキシブチル) [2 - (3 - { [4' - トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) エチル] アミノ } メチル) 安息香酸

【 化 7 0 】

20



30

合成実施例13に記載したのと同様の方法により、メチル4 - ({ (5 - メトキシ - 5 - オキソペンチル) [2 - (3 - { [4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) エチル] アミノ } メチル) ベンゾエート140mgを使用して、白色固形物79mg (収率56%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , /ppm) : 1.42(m, 4H), 1.68(m, 4H), 2.10(dd, 2H), 2.42(dd 40
 , 2H), 2.59(m, 4H), 2.68(m, 4H), 3.61(s, 2H), 5.02(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.78(s,
 1H), 7.33(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.78-7.88(m, 6H), 12.27(ブロード, 2H
)

MS(ESI) : 660($\text{M}+\text{H}^+$)

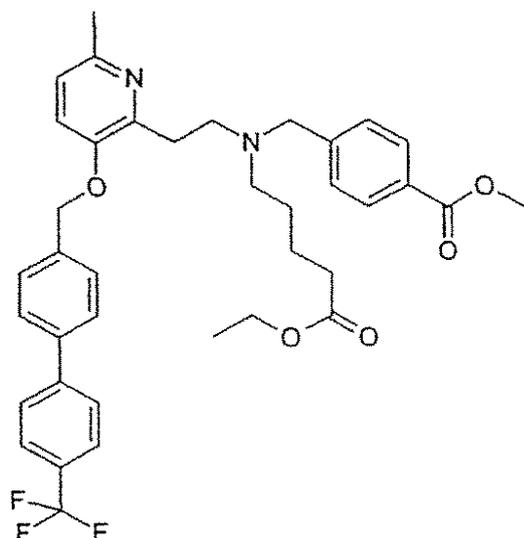
【 0 1 5 9 】

実施例 15

メチル4 - ({ (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) [2 - (6 - メチル - 3 - { [4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) ベンゾエート

【 化 7 1 】

50



10

メチル4- { [(2 - { 3 - [(4 - ブロモベンジル) オキシ] - 6 - メチル - 2 - ピリジニル } エチル) (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) アミノ] メチル } ベンゾエート134mg (0 . 22mmol) を、 1,2 - ジメトキシエタン2mLに溶解し、 4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸51mg (0.27mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド8mg (0.01mmol) および2モルNa₂CO₃水溶液250μLを、アルゴン下に添加する。次に、その反応混合物を12時間にわたって還流しながら攪拌する。次に、その混合物を冷却し、Extrelute 3gで濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄し、回転蒸発器を使用して濾液を濃縮する。得られた生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール、100 : 5)によって精製する。これによって、無色油状物135mg (0.20mmol、収率91%)を得る。

20

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1) : 0.28

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆, /ppm) : 7.92-7.42(10H, m), 7.39-7.23(3H, m), 7.01(1H, d), 5.11(2H, s), 3.98(2H, q), 3.59(2H, s), 3.32(3H, s), 2.99-2.81(2H, m), 2.79-2.62(2H, m), 2.39(2H, t), 2.33(3H, s), 2.09(2H, t), 1.48-1.21(4H, m), 1.1(3H, t)

30

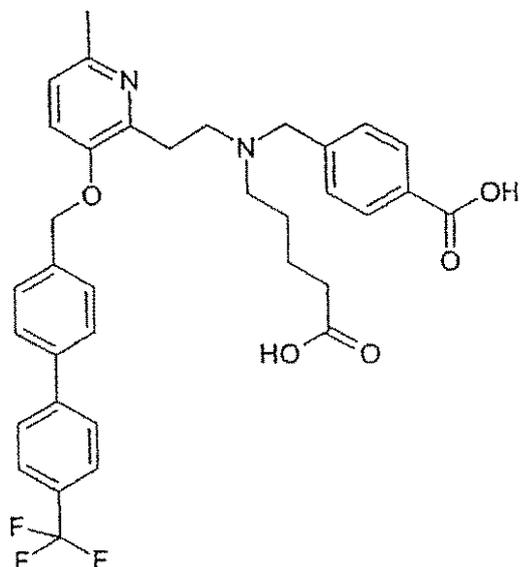
MS(ESI) : 663(M+H⁺)

【 0 1 6 0 】

実施例16

4 - ({ (4 - カルボキシブチル) [2 - (6 - メチル - 3 - { [4' - トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) 安息香酸

【 化 7 2 】



10

ジオキサン1.0mLおよび水1mL中のメチル4 - ({ (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) [2 - (6 - メチル - 3 - { [4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 2 - ピリジニル) エチル] アミノ } メチル) ベンゾエート125mg (0.19mmol) の溶液に、45%の濃度のNaOH水溶液51 μ Lを添加し、混合物を60 で4時間攪拌する。冷却した後、ジオキサンを減圧除去し、1モル塩酸を使用して水性相をpH4~5に調節する。これによって、生成物が沈殿し、該生成物を濾過によって採取し、水洗し、乾燥する。これによって、白色固形物83mg (0.13mmol、収率89%) を得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , /ppm): 12.4(2H, ブロード), 7.93-7.78(4H, m), 7.72(2H, d), 7.68-7.46(6H, m), 7.33(1H, d), 7.03(1H, d), 5.13(2H, s), 3.75-3.52(2H, s, ブロード), 3.04-2.88(2H, m), 2.87-2.66(2H, m), 2.57-2.49(2H, m, DMSOにより部分的に不明瞭), 2.32(3H, s), 2.11(2H, t), 1.51-1.29(4H, m)

MS(ESI): 621($\text{M}+\text{H}^+$)

【国際公開パンフレット】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070510 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 333/20, C07C 229/38, C07D 213/65, A61P 9/00, A61K 31/381, 31/197, 31/44

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01891

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 2002 (22.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 10/10750.1 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).



(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(75) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALLJA, Cristina [US/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Huan (DE); HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner-Strasse 56, 51375 Leverkusen (DE); HAHN, Michael [DE/DE]; Tönnesbrucher Feld 28, 40764 Langenfeld (DU); FERNERSTORFER, Josef [AT/DU]; Alsenstrasse 19, 42103 Wuppertal (DE); WEIGAND, Stefan [DE/DU]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE); STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, 42651 Solingen (DE); WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriasstrasse 91, 42115 Wuppertal (DU).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

Hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

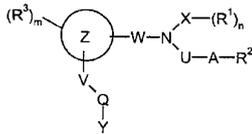
ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL AMINO DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTEIGE AMINODICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN

WO 02/070510 A2



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of formula (I) and of their salts and stereoisomers for producing medicaments used in the treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 02/070510 A2 

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

Neuartige Aminodicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Unter-einheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 2 -

Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zellproliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5 Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10 Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser
15 Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84
20 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazol-
25 derivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett. 132(1981), 71),
30 oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 3 -

einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

- 5 Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).
- 10 Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.
- 15 Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase
- 20 entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).
- 25 Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.
- 30 Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 4 -

Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.

Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.

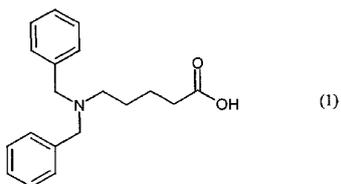
Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.

In der EP-A-0 345 068 ist unter anderem die Aminoalkancarbonsäure (1) als Zwischenprodukt bei der Synthese von GABA-Antagonisten beschrieben:

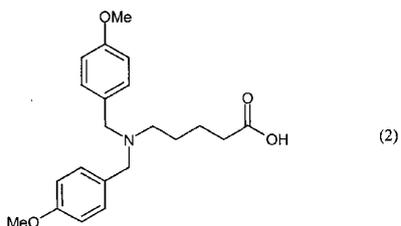
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 5 -



5 In der WO 93/00359 ist die Aminoalkancarbonsäure (2) als Intermediat in der Peptid-Synthese sowie dessen Verwendung als Wirkstoff zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben:



10 In keiner dieser beiden Schriften ist jedoch beschrieben, dass derartige Aminoalkancarbonsäuren einen von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen stimulierenden Effekt auf die lösliche Guanylatcyclase ausüben können.

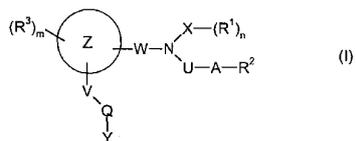
Den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturell ähnliche Substanzen sind darüber hinaus aus WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780 und WO 01/19778 bekannt.

15 Gemäß der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Aminoalkancarbonsäuren der Formel (1) eingesetzt:

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 6 -



worin

5 Z für einen Phenylring, der mit einem gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Carba- oder Heterocycclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert ist, oder einen teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocycclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

10 V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

worin

15 R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach
20 durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

25 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 7 -

5 S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

10 R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

20 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

30 worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 8 -

- 5
10
15
20
25
30
- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,
- worin
- R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 9 -

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10

15

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen gesättigten Carbocycly mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

20

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 10 -

Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN, NO_2 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ oder $NR^{14}COR^{17}$ substituiert sein können,

worin

5

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R^{15} , R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

worin

20

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

und

30

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 11 -

12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₆-Alkoxy, NR¹⁹R²⁰, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, tragen kann, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂, NR¹⁹R²⁰, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkoxy Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷, NHCONH₂, OCONR¹⁷R¹⁷, OSO₂R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₁₋₁₂-Alkylil bedeutet,

25 worin

R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 12 -

- m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,
- 5
- worin
- 10 q 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
- 20 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,
- 25 worin
- R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl be-
- 30 deuten,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 13 -

- R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,
worin
- 5 R²⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
- R²⁵ und R²⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder
10 verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁷ bedeuten, oder R²⁵ und R²⁶ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,
- 15 worin
- R²⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN,
20 NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen
25 bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O), NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung
30 eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 14 -

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

5

 R^{28} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

n 1 oder 2 bedeutet;

 R^1 Tetrazolyl, $COOR^{30}$ oder $CONR^{31}R^{32}$ bedeutet,

15

worin

 R^{30} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

20

 R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

25

worin

 R^{33} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 15 -

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

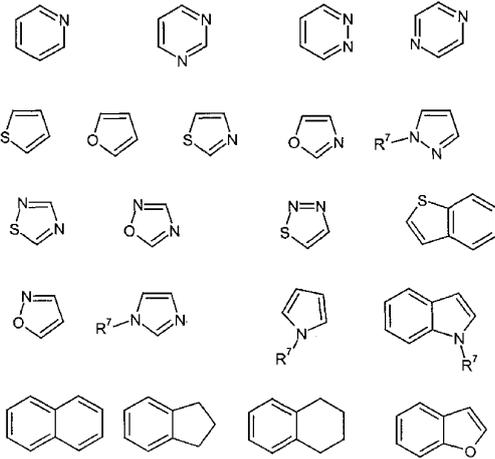
5 sowie deren Stereoisomere und Salze.

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

10

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus

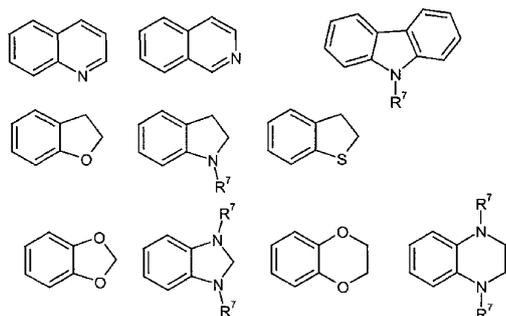


15

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 16 -



wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

5

V fehlt, O, NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 oder S(O)_n bedeutet,

worin

10

R^4 unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R^4 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

20

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 17 -

- Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,
- 10 worin
- R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 15
- p 0, 1 oder 2 bedeutet,
- Y Wasserstoff, NR⁶R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,
- 25 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis
- 30 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 18 -

worin

5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder

20 einen Rest der Formel SO_2R^{13} bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^7$, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 19 -

- 5 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10 R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 20 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können, welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl
- 25
- 30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 20 -

oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR^6 , CN, NO_2 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ oder $NR^{14}COR^{17}$ substituiert sein können,

5 worin

R^{14} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R^{15} , R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{18} bedeuten,

15

worin

R^{18} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO_2 , Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

und

R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 21 -

bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

5 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

10 R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

15 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U -CH₂- bedeutet,

20 A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

R² COOR²⁴ bedeutet,

30 worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

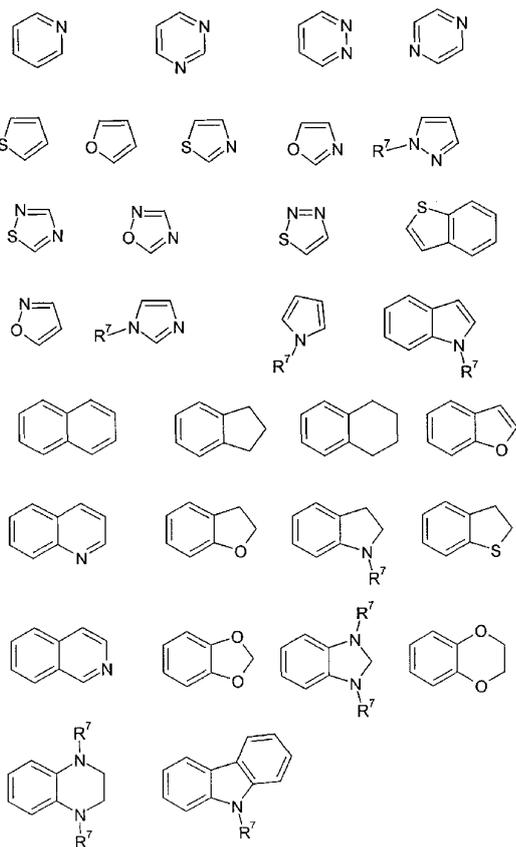
- 22 -

- R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR²⁹ enthalten können,
- 10 worin
- R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁰ bedeutet,
- 20 worin
- R³⁰ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.
- 25 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),
- worin
- Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 23 -



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 24 -

wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

5 V fehlt, O, S oder NR⁴ bedeutet,

worin

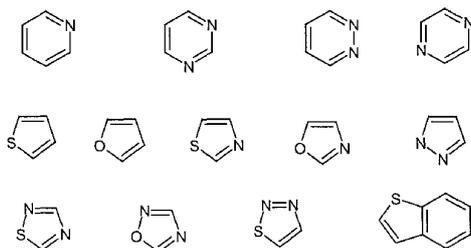
R⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

10

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

15

Y H, NR⁵R⁶, Cyclohexyl, Phenyl, Naphthyl oder einen Heterocyclen aus der Gruppe

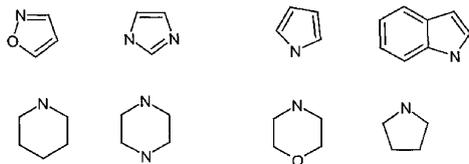


20

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 25 -



bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder
 5 verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, gerad-
 kettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes
 Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis
 10 zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis
 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder
 CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

15 R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Koh-
 lenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit
 bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder
 verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl be-
 deuten,

25 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy,
 Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 26 -

Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

5

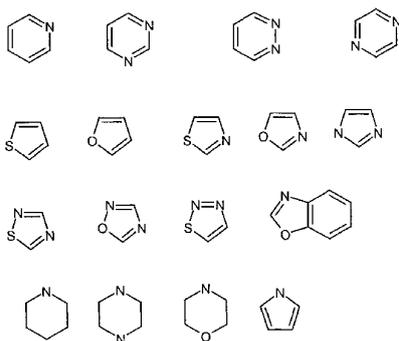
R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

10

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclen aus der Gruppe

15



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder

20

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 27 -

5 verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

10

worin

15 R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

20 R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

25

30 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 28 -

gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- 5 R³ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,
- 10 U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- 15 R² COOR²⁴ bedeutet,
worin
- 20 R²⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,
- 25
worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 29 -

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

worin

10

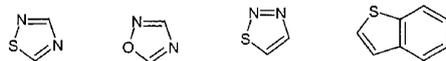
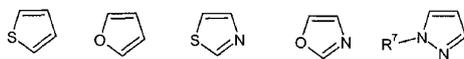
R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

15

worin

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus

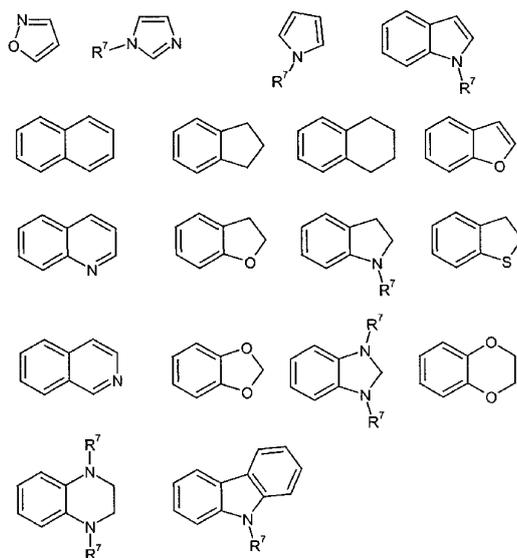


20

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 30 -



5 wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

V O bedeutet,

10 Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes

WO 02/070510

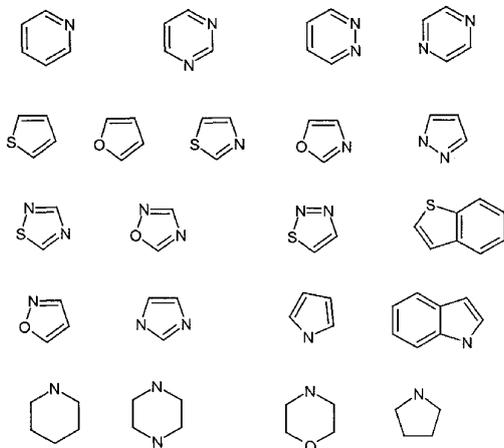
PCT/EP02/01891

- 31 -

Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

5



bedeutet,

10 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis
 15 zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 32 -

worin

5 R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10 R^7 Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann,

20 oder zwei Substituenten aus R^8 und R^9 oder R^{11} und R^{12} miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

25 R^{10} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,

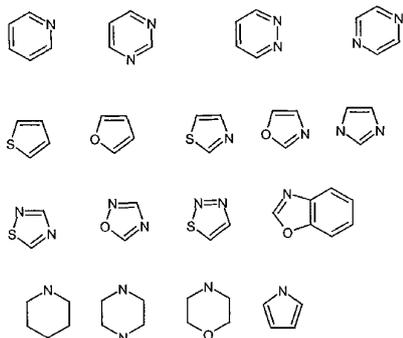
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO_2 , CF_3 , OCF_3 oder CN substituiert sein kann;

30 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 33 -



substituiert sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,

10 geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

15

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen

20 bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 34 -

und

5 R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin
10 durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

20 R³ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,

W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,

25 U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

30

R² COOR^{2a} bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 35 -

worin

5 R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

10

worin

15 R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet,

20 R¹ COOR³⁵ bedeutet,

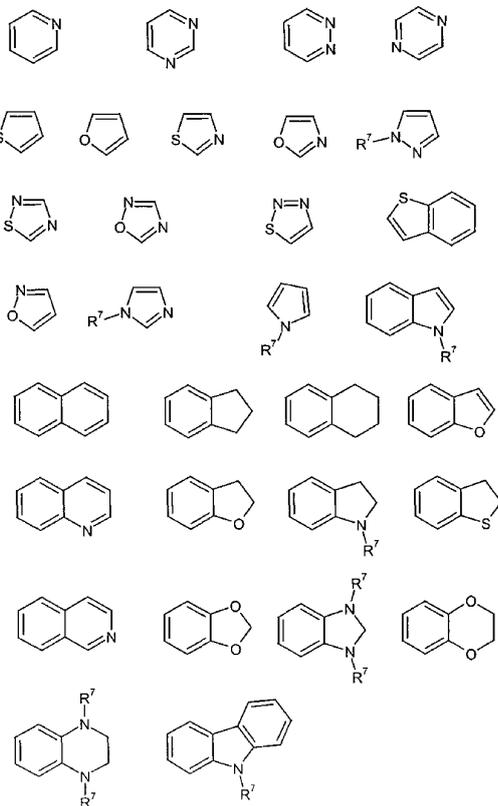
worin

25 R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen R¹ und R² jeweils COOH bedeuten.

30 Ganz besonders bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen, bei denen

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 37 -

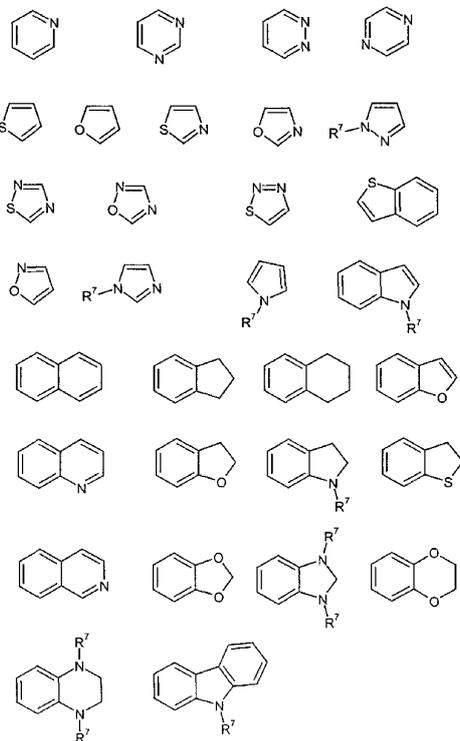
wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

- 5 V O bedeutet,
- Q CH₂ bedeutet,
- 10 Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,
- 15 R³ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W -CH₂CH₂- bedeutet,
- 20 U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet,
- 25 R² COOH bedeutet, wobei R² in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,
- X (CH₂)₄ bedeutet,
- R¹ COOH bedeutet.
- 30

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen, bei denen

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus

5



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 39 -

wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

- V fehlt,
- 5 Q CH_2O bedeutet, das über sein Kohlenstoffatom an Z gebunden ist,
- Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 10 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Dichlorphenyl ausgewählt ist,
- 15 R^3 Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,
- 20 U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,
- A Phenyl bedeutet,
- 25 R^2 COOH bedeutet, wobei R_2 in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,
- X $(\text{CH}_2)_4$ bedeutet,
- R^1 COOH bedeutet.
- 30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 40 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
10 sulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-
25 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 41 -

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

5 Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

10 Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen, Propylen, α -Methylethylen, β -Methylethylen, α -Ethylethylen, β -Ethylethylen, Butylen, α -Methylpropylen, β -Methylpropylen, γ -Methylpropylen, α -Ethylpropylen, β -Ethylpropylen, γ -Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen, Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

15 Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

20 Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

30 Alkendiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 42 -

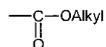
Alkindiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

Acy steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 43 -

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

5 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

10 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

15 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

25 Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q. Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

30

WO 02/070510

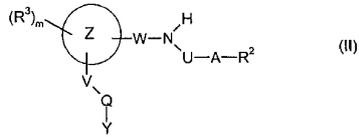
PCT/EP02/01891

- 44 -

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)

5



mit Verbindungen der Formel (III)

10



umsetzt,

worin

15

Z, R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

20

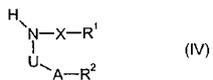
oder

25 [B] Verbindungen der Formel (IV)

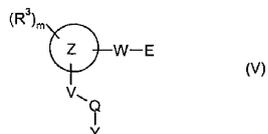
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 45 -



mit Verbindungen der Formel (V)



5

umsetzt,

worin

10

Z, R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

15

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

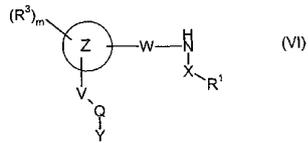
20

[C] Verbindungen der Formel (VI)

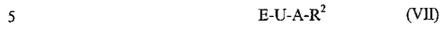
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 46 -



mit Verbindungen der Formel (VII)



umsetzt,

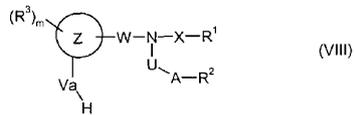
worin

10 Z, R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

15 E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

20 [D] Verbindungen der Formel (VIII),



worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

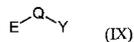
- 47 -

Va für O oder S steht und

Z, R¹, R², R³, Y, Q, W, U, A, X und m die vorstehend angegebene Bedeutung haben

5

mit Verbindungen der Formel (IX)



umsetzt,

10

worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

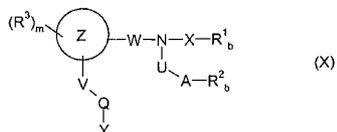
15

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

20

[E] Verbindungen der Formel (X),



worin

25

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 48 -

Z, R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

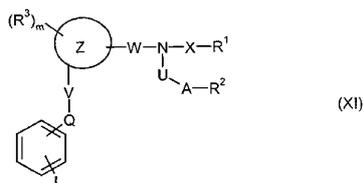
5 R¹_b und R²_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

10

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)



15

worin

Z, R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

20

L für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

25



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 49 -

worin

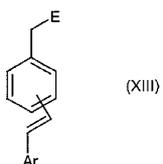
5 M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkynylrest steht,

10 Z' für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

15 oder

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



20 worin

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

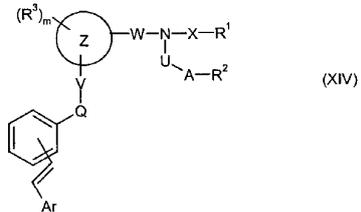
25 E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 50 -

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



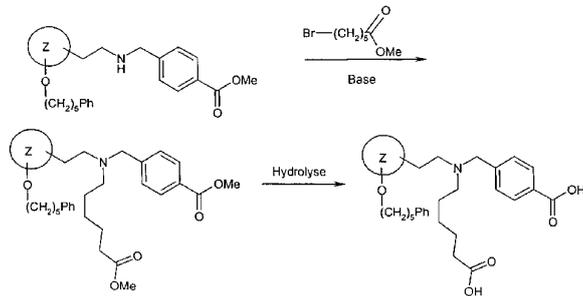
5

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend anhand beispielhafter, nicht einschränkender Ausführungsformen veranschaulicht:

10

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren A /E:

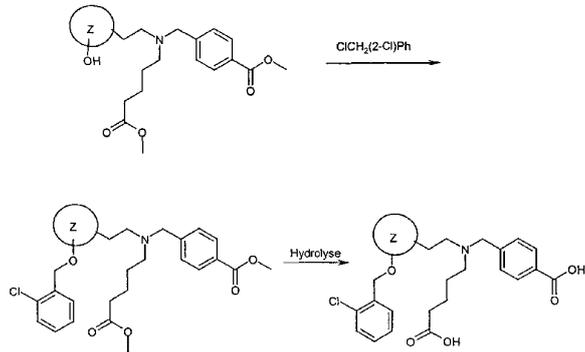
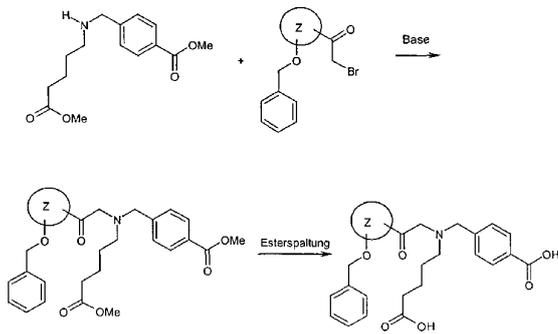


15

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

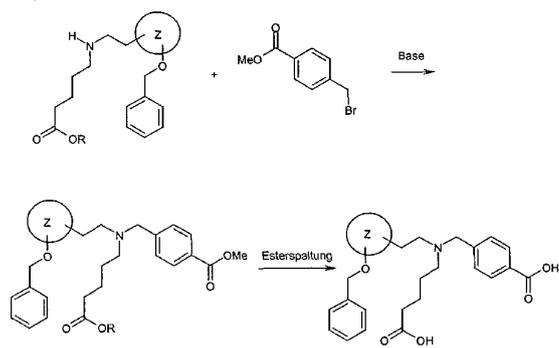
- 51 -

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/E:5 Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren B/E:

WO 02/070510

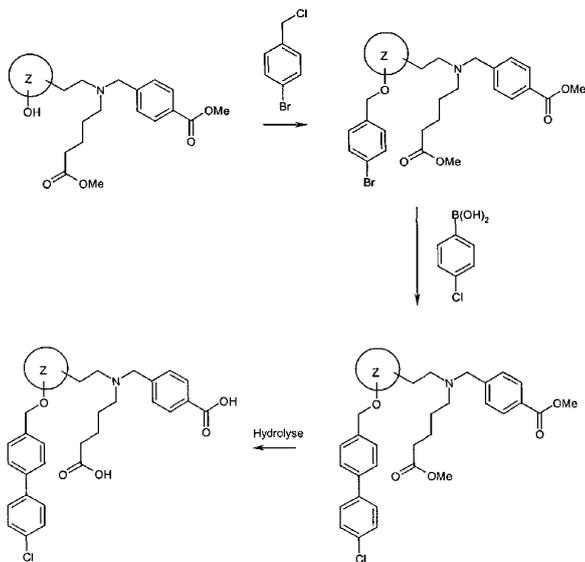
PCT/EP02/01891

- 52 -

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren C/E:

Vorzugsweise ist R = t-Bu

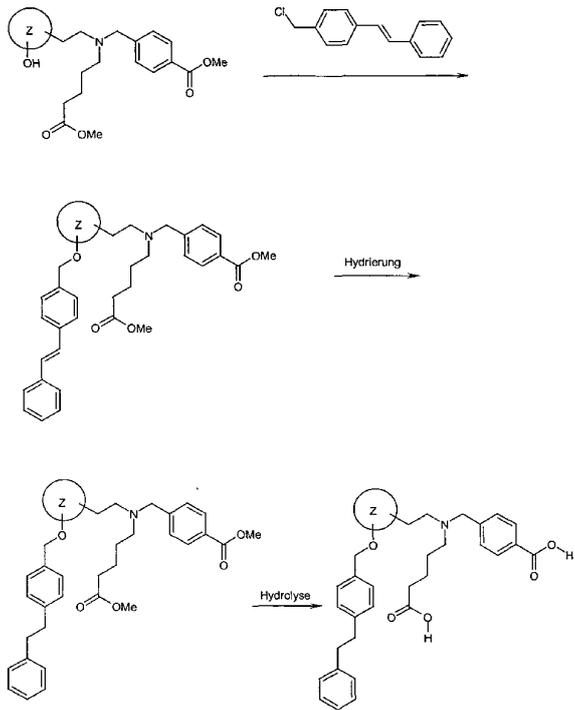
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/F/E



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 54 -

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/G/E

- 5 Alternativ kann die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) auch an einer festen Phase wie einem Polystyrolharz, insbesondere bevorzugt einem käuflich erhältlichen Wang-Polystyrolharz erfolgen. Das Harz wird hierbei zunächst in einem Lösungs-

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 55 -

mittel wie Dimethylformamid (DMF) aufgequellt. Anschließend wird die als Ausgangsverbindung dienende entsprechende Carbonsäure durch Standardverfahren an das Harz gebunden. Beispielsweise kann die Bindung der Carbonsäure an das Harz in Gegenwart einer Base wie Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und einem die Carboxyleinheit aktivierenden Reagens wie einem Säurehalogenid, beispielsweise Dichlorbenzoylchlorid, in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) erfolgen. Es können aber auch andere herkömmlich für diesen Zweck verwendete Reagenzien eingesetzt werden. Man lässt das Reaktionsgemisch mindestens 2 Stunden, vorzugsweise 12 Stunden, besonders bevorzugt etwa 24 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck rühren, wobei die Carbonsäure bezüglich der Beladung der festen Phase im Überschuss, vorzugsweise im zwei- bis dreifachen Überschuss, eingesetzt wird.

Nach Entfernung gegebenenfalls nicht umgesetzter Reagenzien kann eine Derivatisierung der an das Harz gebundenen Carbonsäure erfolgen, ohne dass diese zuvor vom Harz abgetrennt zu werden braucht. So kann zum Beispiel ein entsprechendes 4-Aminobenzoesäure- oder 4-Formylbenzoesäurederivat an das Harz gebunden, anschließend über aufeinanderfolgende reduktive Aminierungsreaktionen, wie sie nachstehend für die Herstellung der Verbindungen der Formel (II), (IV) und (VI) beschrieben sind, zu einer Verbindung der Formel (VIII) umgesetzt werden, die dann analog zum Verfahren [D] an der festen Phase in die Zielverbindungen umgesetzt werden kann.

Die Abspaltung vom Harz erfolgt nach dem gewünschten Aufbau der Zielverbindung an der festen Phase auf herkömmliche Weise im sauren Milieu. Das vom Harz abgetrennte Produkt kann nach Entfernung gegebenenfalls anwesender Lösungsmittel durch bekannte Reinigungsverfahren wie beispielsweise chromatographische Verfahren gereinigt werden.

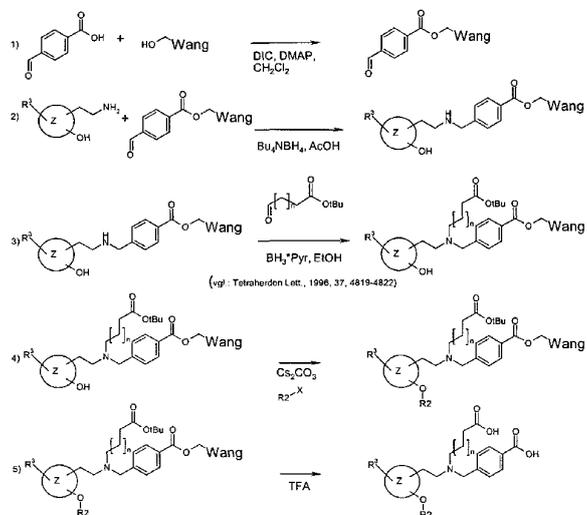
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 56 -

Die nachfolgenden Schemata veranschaulichen mögliche Festphasensynthesen von Verbindungen der Formel (I), wobei jedoch auch andere, dem Fachmann geläufige beziehungsweise literaturbekannte Synthesewege möglich sind:

5 Beispiel A für Festphasensynthese:



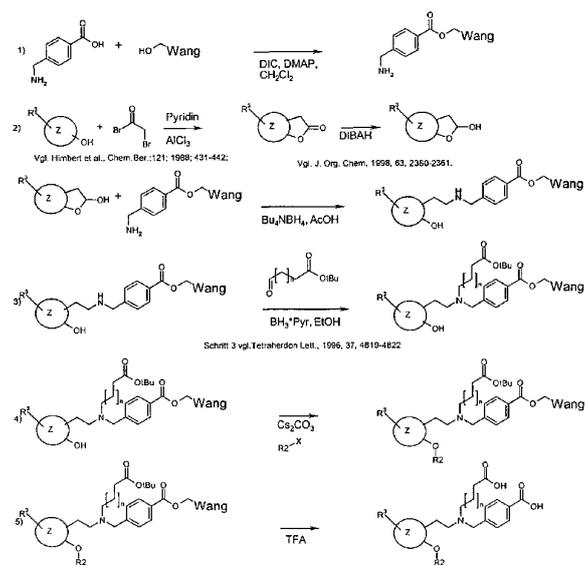
Wang steht hierbei für ein Wang-Polystyrolharz.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 57 -

Beispiel B für Festphasensynthese:



5 Wang steht hierbei für ein Wang-Polystyrolharz.

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, oder Wasser. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydro-

10

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 58 -

pyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

5 Die für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Basen umfassen herkömmlicher Weise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-t.-butylat, oder Carbonate wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Amide wie Natriumamid
10 oder Lithiumdiisopropylamid, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methylithium oder Natriumhexamethyldisilazan verwendet werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verfahren A bis C können vorzugsweise in Acetonitril jeweils durch Reaktion der Verbindungen (II) und (III), (IV) und (V) beziehungsweise (VI) und (VII) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C
20 bis +70°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren A bis C wird eine Verbindung der Formel (I)
25 durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in einer der Verbindungen der Formel (III), (V) oder (VII) durch die Aminfunktion einer der Verbindungen der Formel (II), (IV) oder (VI) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPH₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 59 -

Das erfindungsgemäße Verfahren D kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (VIII) und (IX) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

10 Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (IX) durch die Hydroxy- oder Thiofunktion der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsunobu-Reaktion).

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R¹ und R² jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (X) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H₂SO₄, oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, in Wasser oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit Wasser durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol oder Dioxan. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 60 -

5 Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI), welche eine substituierbare Gruppe L enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (XII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

10 Als substituierbare Gruppe L bei den Verbindungen der Formel (XI) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

15 Die Verbindungen der Formel (XII) enthalten eine reaktive Gruppe Z, welche aus der Gruppe, bestehend aus $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$, ausgewählt werden kann.

20 Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ oder $Pd(OAc)_2$ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd_2(dba)_3$ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise $Cu(I)Br$, NBu_4NCl , $LiCl$ oder Ag_3PO_4 zugesetzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, Tetrahedron lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejere in „Metal-catalyzed cross-coupling reactions“, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

30 Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na_2CO_3 , $NaOH$ oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend genannten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 61 -

Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

5

Beim erfindungsgemäßen Verfahren G werden Verbindungen der Formel (I) dadurch erhalten, dass Verbindungen der Formel (XIII), welche eine Abgangsgruppe E enthalten, mit Verbindungen der Formel (VIII) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren D umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV) anschließend hydriert.

10

Der erste Schritt des Verfahrens G verläuft somit analog zum Verfahren D, wobei anstatt der Verbindungen der Formel (IX) hier Verbindungen der Formel (XIII) mit den Alkoholen oder Thiolen der Formel (XIII) umgesetzt werden. Man erhält so die ungesättigten Verbindungen der Formel (XIV), die durch herkömmliche Hydrierungsverfahren in die Verbindungen der Formel (I) überführt werden können.

15

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrierung der Verbindungen der Formel (XIV) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Pd-Kohle oder PtO_2 .

20

Das Verfahren G kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Bevorzugt ist hierbei Essigsäureethylester. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von 0°C bis $+90^{\circ}\text{C}$ ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

25

Die neuen Verbindungen der Formel II, IV und VI können in allgemein bekannter Weise nach folgenden Methoden erhalten werden:

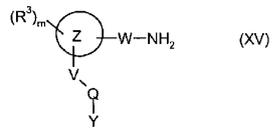
30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 62 -

a) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII)



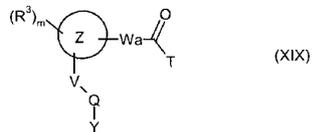
5



10 wobei die Reste R^1 , R^2 , R^3 , m , V , Q , U , W , X , Y und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;

mit Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX), (XX)

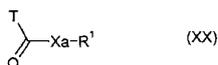
15



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 63 -



wobei

5 Ua, Wa und Xa die Bedeutung von U, W und X haben, jedoch um eine Kohlenstoffeinheit verkürzt sind, und

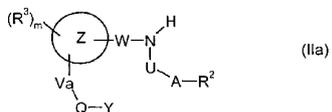
10 T Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion darstellt, die auch mit Ua oder Xa zu einem Cyclus verbunden sein kann, und die anderen Reste wie vorstehend definiert sind,

zunächst zu einer Schiffschen Base umgesetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ umgesetzt (vgl. Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 276-293 und die dort zitierte Literatur);

15 b) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) mit Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII) (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 411 bzw. die dort zitierte Literatur).

20

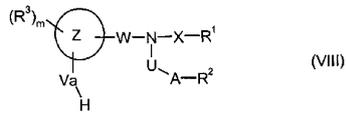
Amine der Formel (IIa) bzw. Verbindungen der Formel (VIII),



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

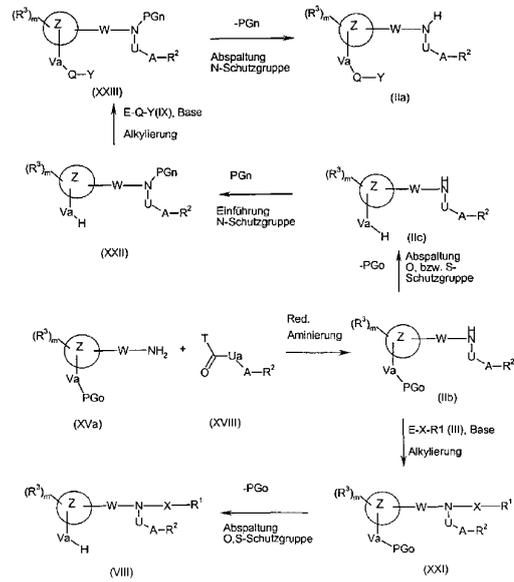
- 64 -



wobei Va für O oder S steht,

können in allgemein bekannter Weise nach folgendem Reaktionsschema erhalten werden:

5



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 65 -

In obigem Schema steht PGo für eine gängige Phenol-, bzw. Thiophenol-
gruppe, wie z.B. CH₃, CH₂Ph, CH₂CH=CH₂, CH₂OCH₃, CH₂OCH₂SiMe₃, SiMe₃,
PGn für eine Aminschutzgruppe, wie z.B. tBuOCO, T für Wasserstoff oder eine C₁-
C₄-Alkylfunktion, die auch mit Ua zu einem Cyclus verbunden sein kann, und Ua hat
5 die Bedeutung von U, ist jedoch um eine CH₂-Gruppe verkürzt. Die anderen Reste
sind wie vorstehend definiert.

(IIb) erhält man beispielsweise, indem man zunächst (XVa) mit (XVIII) zu einer
Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B.
10 NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven
Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃
oder NaH(OAc)₃ umsetzt. Die Verbindung (IIb) kann durch Umsetzung mit einer
Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel
(XXI) überführt werden (vgl. Verfahren A).

15 Eine O- bzw. S-Schutzgruppe in (IIb) oder (XXI) kann mit einem geeigneten Rea-
genz abgespalten werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups
in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht beispielsweise in For-
mel (IIb) oder (XXI) -Va-PGo für -O-CH₃, so lässt sich die Methylgruppe unter Bil-
20 dung des Phenols durch Bortribromid in Methylenchlorid bei -70 bis 20°C, durch
Trimethylsilyliodid in Chloroform bei 25-50°C oder durch Natriumethylthiolat in
DMF bei 150°C abspalten.

Eine Verbindung der Formel (XXIII) lässt sich aus der so erhaltenen Verbindung der
25 Formel (IIc) durch Schützen der Aminofunktion (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M.
Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991) und
anschließende Umsetzung der so erhaltenen amingeschützten Verbindung der Formel
(XXII) mit einer Verbindung der Formel (IX) erhalten (vgl. Verfahren D).

30 Eine N-Schutzgruppe wie in (XXII) kann nach gängigen Methoden eingeführt und
wieder entfernt werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 66 -

Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht in Formel (XXII) PGn beispielsweise für tBuOCO, so lässt sich die Schutzgruppe durch Reaktion des Amins mit Pyrokohlensäure-tert.-butylester in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln bei 0°C bis 25°C einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe zu (IIa) kann mit zahlreichen Säuren, wie z.B. HCl, H₂SO₄ oder CF₃COOH bei 0° bis 25°C durchgeführt werden (vgl. oben zitierte Literatur).

Substanzen der Formeln (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Substanzen der Formeln (V) sind literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Substanzen der Formel (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

Substanzen der Formel (IX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Insbesondere können 4-Chlormethylbiphenylverbindungen, die einen weiteren Substituenten in 4'-Position tragen, durch Kupplung von 4-(B(OH)₂-Ph-CHO mit den entsprechenden in 4-Position substituierten Bromphenylverbindungen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(PPh₃)₂ und Natriumcarbonat zu den entsprechenden Biphenyl-

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 67 -

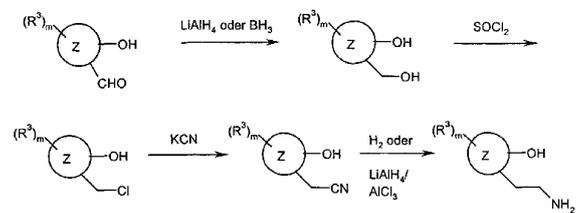
verbindungen und anschließende Reduktion zum Alkohol mit NaBH_4 und Überführung in das entsprechende Chlorid mit z.B. SOCl_2 hergestellt werden.

- 5 Steht in den Formeln (III), (V), (VII) und (IX) E für Halogen, können die Verbindungen auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Umsetzung eines Alkohols mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1274 bzw. die dort zitierte Literatur).
- 10 Amine der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. *Tetrahedron* 1997, 53, 2075; *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1321; WO97/29079; *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5396). Beispielsweise können diese Verbindungen aus den entsprechenden Halogenidverbindungen und insbesondere Chloridverbindungen, bei denen anstatt
- 15 der Reste W-NH_2 der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe $\text{W}'\text{-Hal}$ steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, durch Substitution des Halogenidrestes durch eine Cyanogruppe unter Erhalt der entsprechenden Nitrilverbindungen und Reduktion der Nitrilgruppe oder durch Umsetzung entsprechender Aldehydverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH_2 der Verbindungen der
- 20 Formel (XV) eine Gruppe $\text{W}'\text{-CHO}$ steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, mit Nitromethan und anschließender Reduktion erhalten werden. Nachstehend sind einige beispielhafte Synthesewege für die Amine der Formel (XV) aufgeführt, wobei die angegebenen Reagenzien in der Regel nur eine von mehreren Möglichkeiten darstellen. So können beispielsweise Reduktions-
- 25 reaktion von Aldehyd- zu Alkoholgruppen, Substitutionen von Alkohol- durch Halogengruppen, Substitutionen von Halogenfunktionen durch Nitrilgruppen, oder Reduktionen von Nitrilgruppen zu entsprechenden Aminogruppen mit allen herkömmlich für derartige Reaktionen eingesetzten Reaktionsmitteln durchgeführt werden (vgl. z.B. die entsprechenden Kapitel in March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 3th ed., 1985).
- 30

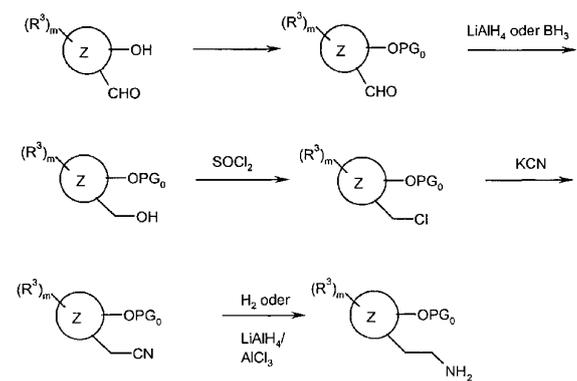
Bei den nachstehend aufgeführten beispielhaften Synthesewegen haben die angegebenen Reste die gleiche Bedeutung wie vorstehend definiert.

Syntheseweg a):

5



Syntheseweg b):



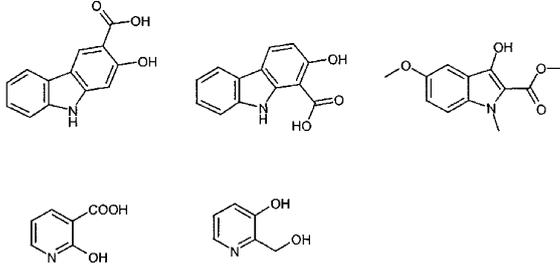
10

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

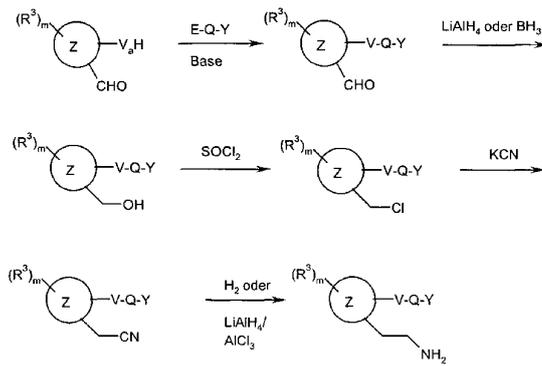
- 69 -

Dieser Syntheseweg kann beispielsweise ausgehend von käuflichen oder literaturbekannten Hydroxycarbonsäuren angewendet werden:



5

Syntheseweg c):



10 Bei den Synthesewegen a) bis d) können anstatt den Hydroxyaldehyden auch die entsprechenden Hydroxycarbonsäuren oder Hydroxycarbonsäureester eingesetzt

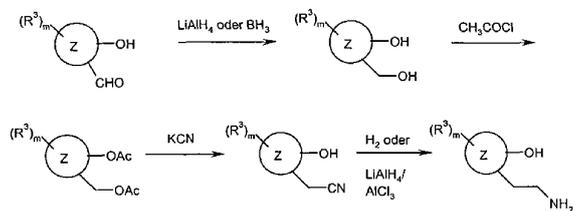
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 70 -

werden. Weiterhin kann bei diesen Synthesewegen die Überführung der primären Hydroxygruppe in die Nitrilgruppe statt über das entsprechende Halogenid auch über das entsprechende Bromid, Mesylat, Tosylat oder Acetat durchgeführt werden.

5 Syntheseweg d):

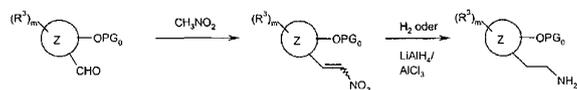


Dieses Verfahren kann beispielsweise ausgehend von 2-Hydroxynaphth-1-aldehyd, 1-Hydroxymethyl-2-methoxynaphthalin oder einem der folgenden käuflich erhältlichen oder literaturbekannten Hydroxyaldehyde angewendet werden:

10



15 Syntheseweg e):

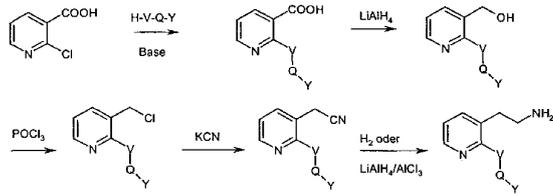


WO 02/070510

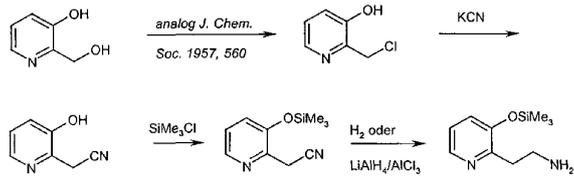
PCT/EP02/01891

- 71 -

Syntheseweg f):



5 Syntheseweg g)



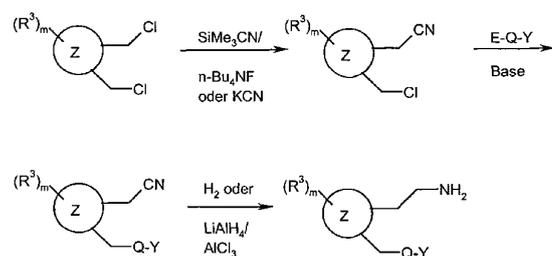
- 10 Das 2-Cyanomethyl-3-hydroxypyridin ist auch gemäß Desideri et al, J. Heterocycl. Chem. 1988, 333-335-zugänglich.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 72 -

Syntheseweg h):



- 5 Amine der Formel (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922).
- 10 Amine der Formel (XVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787).
- 15 Amine der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch die Reduktion eines entsprechenden Nitrils, die Umsetzung eines entsprechenden Halogenids mit Phthalimid und nachfolgender Umsetzung mit Hydrazin oder die Umlagerung von Acylaziden in Gegenwart von Wasser hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1276 bzw. die dort zitierte Literatur).
- 20

Carbonylverbindungen der Formel (XVIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 73 -

(vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679).

5 Carbonylverbindungen der Formel (XIX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden, (vgl. z.B. WO96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192).

10 Carbonylverbindungen der Formel (XX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).

15 Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX) und (XX) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Oxidation von Alkoholen, die Reduktion von Säurechloriden, oder die Reduktion von Nitrilen hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1270 bzw. die dort zitierte Literatur).

20 Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren: J.Chem.Soc.C 1966, 566. J.Org.Chem., 38, 1973, 4016; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

25 Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 74 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-
erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirschlag, transitorisch und ischämische
Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach
Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan
transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von
Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose,
asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise
Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und
Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittel-
aufnahme.

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 75 -

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

5 Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkt-geschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

10 Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

15 Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Hähchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, 20 carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) ge-bracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern 25 registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten 30 Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 76 -

50% zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 μ l. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

5

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	IC_{50} [nM]
3	2
4	22
5	7
9	61
10	51
13	94
16	125

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

10

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3*a*)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T.

15

Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. *J. Mol. Med.* 77 (1999): 14-23.

20

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 77 -

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

5 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

10 Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

15 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

20 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

25 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

30 Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 78 -

Beispiele**Abkürzungen**

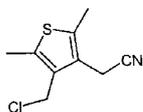
- 5 RT: Raumtemperatur
EE: Essigsäureethylester
BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
(50:9:25.15; org. Phase)

10 **Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:**

- T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
T1 EtOH1: Toluol - Methanol (1:1)
C1 E1: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:1)
15 C1 E2: Cyclohexan - Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

- 20 [4-(Chloromethyl)-2,5-dimethyl-3-thienyl]acetonitril



- 25 Eine Lösung von 2,98 g (14,24 mmol) 3,4-Bis-(chloromethyl)-2,5-dimethylthiophen (Gärtner et al., J. Amer. Chem. Soc., 73, 1951, 5872) in 30 ml trockenem Acetonitril wird mit 1,9 ml (14,24 mmol) Trimethylsilylcyanid und 12,96 ml (14,42 mmol) einer 1-N-Tetra-n-butylammoniumfluoridlösung in THF langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz bis zur Trockene

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 79 -

einrotiert und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 10:1) aufgereinigt. Es werden 0,82 g (4,1 mmol, 28% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

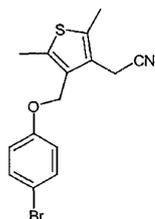
R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,39.

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 4,58 (2H, s), 3,64 (2H, s), 2,42 (3H, s), 2,39 (3H, s).

MS (DCI, NH_3): 234 ($\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$), 217 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel II

10 {4[(4-Bromphenoxy)methyl]-2,5-dimethyl-3-thienyl}acetonitril



15 Eine Lösung von 800 mg (4,33 mmol) [4-(Chloromethyl)-2,5-dimethyl-3-thienyl]-acetonitril aus Bsp. I und 840 mg (4,83 mmol) 4-Bromphenol in 20 ml Acetonitril wird mit 830 mg (6,04 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und unter Argon 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt mittels Präparativer-HPLC gereinigt und man erhält 1,149 g (3,42 mmol, 85% Ausbeute) eines farblosen Feststoffs.

20 R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,45.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,48 (2H, d), 7,01 (2H, d), 4,98 (2H, s), 3,81 (2H, s), 2,38 (3H, s), 2,36 (3H, s).

MS (DCI, NH_3): 353,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

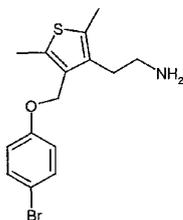
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 80 -

Beispiel III

2-{{4-[(4-Bromophenoxy)methyl]-2,5-dimethyl-3-thienyl}ethyl}amin



5

557 mg (4,18 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in 10 ml THF gelöst, unter Argon auf 0°C gekühlt und mit 2,81 ml einer Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1M in THF) langsam versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 937 mg (2,79 mmol) {4[(4-Bromophenoxy)methyl]-2,5-dimethyl-3-thienyl}acetonitril aus Bsp. II in 10 ml THF langsam zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und mit Eiswasser gequenchet, mit Natronlauge basisch gestellt, mit Essigester extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt mittels Präparativer-HPLC gereinigt und man erhält 693 mg (2,04 mmol, 73% Ausbeute) eines farblosen Öls.

15

R_f (Dichlormethan/Methanol 10:1): 0,26.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,48 (2H, d), 7,0 (2H, d), 4,86 (2H, s), 3,3 (2H, s breit), 2,65-2,52 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,29 (3H, s).

MS (DCI, NH₃): 680,9 [2M+H⁺], 340,1 (M+H⁺).

20

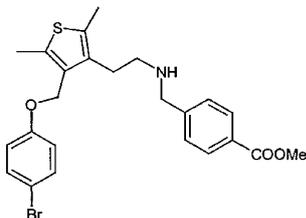
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 81 -

Beispiel IV

Methyl-4-({(2-{{4-{{(4-bromophenoxy)methyl}}-2,5-dimethyl-3-thienyl}ethyl)amino)methyl}benzoat



5

Eine Lösung von 640 mg (1,88 mmol) 2-{{4-{{(4-Bromophenoxy)methyl}}-2,5-dimethyl-3-thienyl}ethylamin aus Bsp. III und 308 g (1,88 mmol) 4-Formylbenzoesäure-methylester in 5 ml Ethanol wird 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen und der erhaltene Rückstand in 5 ml Methanol gelöst. Portionsweise werden insgesamt 142 mg (3,76 mmol) fester NaBH₄ zugesetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz in Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Das organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels

15 Präparativer-HPLC gereinigt. Es werden 897 mg (1,84 mmol, 97% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

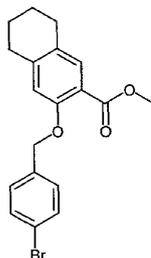
R_f (Cyclohexan/Essigester, 1:1): 0,57.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,01 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,42 (2H, d), 6,88 (2H, d), 4,81 (2H, s), 4,23 (2H, pt, darunter 1H, breit), 3,89 (3H, s), 3,05-2,90 (2H, m), 2,89-2,77 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,31 (3H, s).

20 MS (DCI, NH₃): 488,1 (M+H⁺).

Beispiel V

3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalincarbonsäure-methylester



5

Eine Lösung von 20 g (96,97 mmol) 3-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalin-carbonsäure-methylester (CAS 52888-73-0) und 25,45 g (101,8 mmol) 4-Brom-benzylbromid in 600 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit 16,1 g (116,4 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nach 20 Stunden wird der Grossteil des Lösemittels abrotiert und der Rückstand zwischen Diethylether und Phosphatpuffer (pH 5,5) verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Kristallisation aus Ether gereinigt wird. Es werden 20,2 g (56% Ausbeute) eines farblosen Feststoffs erhalten.

15

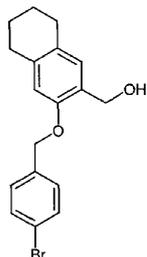
R_f (Cyclohexan/Essigester 5:1): 0,49.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,71 (dd, 4H), 2,63-2,77 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

MS (ESI): 375 und 377 (M+H⁺), 397 und 399 (M+Na⁺).

Beispiel VI

{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl}methanol



5

Unter Argon und bei -78°C wird eine Lösung von 20,0 g (53,3 mmol) 3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalincarbonsäure-methylester in 250 ml wasserfreiem Diethylester mit 40 ml (40 mmol) einer einmolaren LiAlH_4 -Lösung in Ether versetzt. Man lässt den Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Dann wird vorsichtig mit 2-molarer Salzsäure auf pH 1-2 gestellt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren werden 16,4 g (89% Ausbeute) eines farblosen Feststoffs erhalten.

10

R_f (Cyclohexan/Essigester 5:1): 0,20.

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,69 (dd, 4H), 2,60-2,68 (m, 4H), 4,47 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).
 MS (DCI, NH_4^+): 364 und 366 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

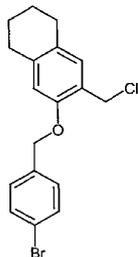
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 84 -

Beispiel VII

6-[(4-Brombenzyl)oxy]-7-(chloromethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



5

Eine Lösung von 16,4 g (47,23 mmol) 3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)methanol in 35 ml Dichlormethan wird mit 35 ml (473 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt. Nach Zusatz von einem Tropfen DMF wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden das Lösemittel und überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert. Der Rückstand wird aus Ether mit wenig Cyclohexan umkristallisiert. Es werden 17,2 g (99% Ausbeute) eines gelben Feststoffs erhalten.

10 R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,78.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,69 (dd, 4H), 2,60-2,70 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

15 MS (DCI, NH_3): 382 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

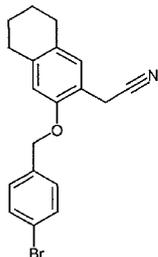
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 85 -

Beispiel VIII

3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)acetonitril



5

Eine Lösung von 17,3 g (47,31 mmol) 6-[(4-Brombenzyl)oxy]-7-(chloromethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 850 ml Dimethylformamid wird mit 2,78 g (56,77 mmol) Natriumcyanid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren werden 13,89 g (82% Ausbeute) Produkt erhalten.

10

R_f (Cyclohexan/Essigester 3:1): 0,51.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,69 (dd, 4H), 2,61-2,70 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

15

MS (DCI, NH₃): 373 und 375 (M+NH₄⁺).

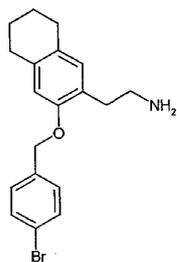
Beispiel IX

2-{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl}ethylamin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 86 -



5 Eine Lösung von 13,5 g (37,89 mmol) 3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl]acetonitril in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) wird mit 38 ml einer 2-molaren Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex in THF versetzt. Das Gemisch wird fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure sauer gestellt und erneut kurz (5 Minuten) erhitzt. Dann wird mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ether extrahiert. Der organische Extrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Einrotieren werden 14,2 g eines gelben wachsartigen Feststoffs erhalten, der zwar nur ca. 92% rein ist, aber dennoch ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

R_f (Cyclohexan/Essigester 3:1): 0,81.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,68 (dd, 4H), 2,03 (s breit, 2H), 2,57-2,70 (m, 8H), 5,01 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

15 MS (DCI, NH_3): 360 und 362 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel X

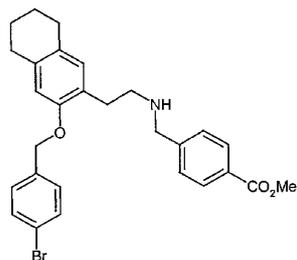
4-{{(2-{{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl}ethyl)amino}methyl}benzoesäure-methylester

20

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 87 -



5 Eine Lösung von 14,84 g (41,18 mmol) 2-{{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl}ethylamin und 6,08 g (37,06 mmol) 4-Formylbenzoesäure-methylester in 300 ml Toluol wird 30 Minuten am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Toluol am Totationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Methanol aufgenommen. Die methanolische Lösung wird unter Eiskühlung mit 2,34 g (61,77 mmol) festem Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird mit 5%iger Natriumdihydrogenphosphat-Lösung neutralisiert, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Filtrieren und Einrotieren erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 5,62 g (27% Ausbeute) erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,26.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 1,68 (dd, 4H), 2,56-2,68 (m, 8H), 3,74 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,87 (d, 2H).

MS (ESI): 508 und 510 ($\text{M}+\text{H}^+$).

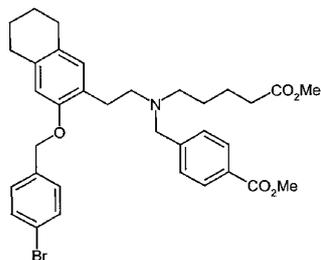
20 **Beispiel XI**

4-{{(2-{{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 88 -



2,3 g (4,52 mmol) 4-[[[2-[[3-[[4-Brombenzyl]oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl]-ethyl]amino]methyl]benzoesäure-methylester, 1,06 g (5,43 mmol) Bromvaleriansäure-methylester und 0,75 g (5,43 mmol) Kaliumcarbonat werden in 150 ml Butyronitril zum Rückfluss erhitzt. Nach 48 Stunden ist die Reaktion beendet. Es wird zur Trockne eingedampft. Anschließend wird der Rückstand mit Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einrotieren wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 6:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 622 mg (60% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,53.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,32-1,47 (m, 4H), 1,67 (dd, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,39 (t, 2H), 2,50-2,69 (m, 8H), 3,54 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).
 MS (ESI): 622 und 624 ($\text{M}+\text{H}^+$).

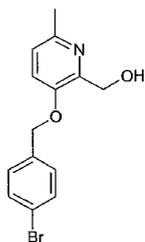
Beispiel XII

{3-[[4-Brombenzyl]oxy]-6-methyl-2-pyridinyl}methanol

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 89 -



- 5 Eine Lösung von 3,86 g (37,73 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-6-methyl-3-pyridinol und 8,32 g (33,27 mmol) 4-Brombenzylbromid in 50 ml Acetonitril wird mit 9,58 g (69,31 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und unter Argon 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/Essigester 2/1) und man erhält 7,205 g (23,38 mmol, 82% Ausbeute) eines farblosen Feststoffs.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,59 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,35 (1H, d), 7,1 (1H, d), 5,14 (2H, s), 4,79 (1H, t), 4,55 (2H, d), 2,4 (3H, s).
MS (DCI, NH_3): 308/310 ($\text{M}+\text{H}^+$).

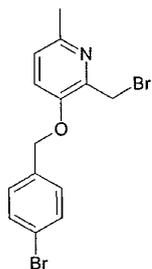
Beispiel XIII

- 15 3-[(4-Brombenzyl)oxy]-2-(brommethyl)-6-methylpyridin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 90 -



- Eine Lösung von 9,2 g (35,07 mmol) Triphenylphosphin und 11,63 g (35,07 mmol) Tetrabrommethan in 320 ml THF wird mit einer Lösung von 7,205 g (23,38 mmol) {3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl}methanol in 160 ml THF versetzt.
- 5 Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden weitere 3,066 g Triphenylphosphin und 3,877g Tetrabrommethan (jeweils 0,5 Äquivalente) fest hinzugegeben. Nach 12 Stunden wird der Ansatz zur Trockene eingedampft, in Ether aufgenommen, über Kieselgur filtriert, die organische Phase eingedampft und das erhaltene Produkt
- 10 durch Flashchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan) isoliert. Es werden 2,028 g (5,46 mmol, 23% Ausbeute) eines farblosen Feststoffs erhalten.
- R_f (Cyclohexan/Essigester 1:1): 0,35.
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,61 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,43 (1H, d), 7,19 (1H, d), 5,21 (2H, s), 4,64 (2H, s), 2,38 (3H, s).
- 15 MS (DCI, NH_3): 370/372 ($\text{M}+\text{H}^+$).

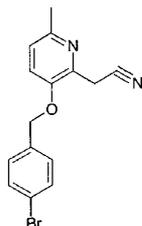
Beispiel XIV

{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl}acetonitril

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 91 -



- Zu einer Lösung von 5,55 g (14,97 mmol) 3-[(4-Brombenzyl)oxy]-2-(bromomethyl)-6-methylpyridin in 350 ml trockenem Acetonitril werden 2,99 ml (22,45 mmol) Trimethylsilylcyanid und 22,45 ml (22,45 mmol) einer 1-*N*-Tetra-*n*-butylammoniumfluoridlösung in THF langsam zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz bis zur Trockene einrotiert und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1,5:1) aufgereinigt. Es werden 4,29 g (13,53 mmol, 90% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.
- R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,21.
- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,59 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,29 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,09 (2H, s), 2,4 (3H, s).
- MS (DCI, NH_3): 632,7/634,8 ($2\text{M}+\text{H}^+$), 317 ($\text{M}+\text{H}^+$).

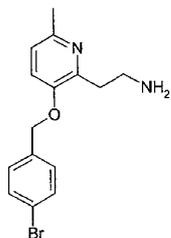
Beispiel XV

- 15 2-{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl}ethylamin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 92 -



In eine Lösung von 3,25 g (10,25 mmol) {3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl}acetonitril in 50 ml THF bei 0°C werden langsam 525 µl (30,76 mmol) einer Boran-Dimethylsulfid-komplex-Lösung zugetropft. Nach Auftauen und zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und mit einer 1-N-HCl-Lösung gequenscht. Anschließend wird der Ansatz bis zur Trockene einrotiert, in Essigester aufgenommen und mit Natronlauge basisch gestellt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 100:10:1,5) gereinigt und man erhält 325 mg (1,01 mmol, 10% Ausbeute) eines farblosen Öls.

R_f (Dichlormethan/Methanol 10:1): 0,05.

LC-MS: Rt = 1,524 min, MS (ESI): 321 (M+H⁺).

LC-MS-Methode:

Säule: Symmetry C 18; 21 mm x 150 mm; 5 µm
 Ionisierung: ESI positiv/negativ
 Ofentemperatur: 70°C
 Lösungsmittel A: Acetonitril
 Lösungsmittel B: 0,3g HCl (30%)/1l Wasser
 Gradient: A/B 2/98 bis 95/5 innerhalb 2,5 min
 Fluss: 0,9 ml/min bis 1,2 ml/min innerhalb 2 min
 MS (DCI, NH₃): 321,1/323,1 (M+H⁺).

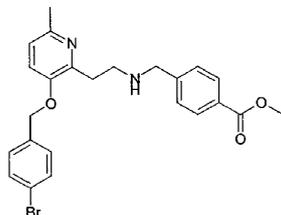
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 93 -

Beispiel XVI

4-[[[2-{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl]ethyl}amino]methyl]-benzoesäure-methylester



5

Eine Lösung von 675 mg (2,10 mmol) 2-{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl}ethylamin und 345 mg (2,10 mmol) 4-Formylbenzoesäure-methylester in 5 ml Ethanol wird zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Löse-

10

mittel im Vakuum abgezogen und der erhaltene Rückstand in 5 ml Methanol gelöst. Portionsweise werden insgesamt 159 mg (4,21 mmol) fester NaBH₄ zugesetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz in Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Das organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalz-

15

Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Präparativer-HPLC

gereinigt. Es werden 351 mg (0,75 mmol, 35% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,90 (2H, d), 7,56 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,29 (1H, d), 7,02 (1H, d), 5,08 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,41-3,12 (2H, s breit), 2,99-2,71 (4H m), 2,36(3H, s).

20

MS (ESI): 469 (M+H⁺).

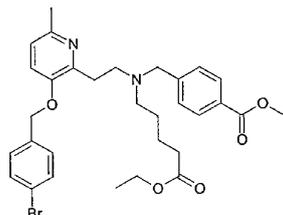
Beispiel XVII

4-[[[2-{3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxo-pentyl)amino]methyl]benzoesäure-methylester

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 94 -



5 Eine Lösung von 298 mg (0,63 mmol) 4-[[2-[[3-[(4-Brombenzyl)oxy]-6-methyl-2-pyridinyl]ethyl]amino]methyl]-benzoesäure-methylester und 150 μ l (0,95 mmol) 5-Bromvaleriansäure-methylester in 3 ml Acetonitril wird mit 134 mg (1,27 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und 12 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz eingedampft, mit Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Filtration und Einengen wird das Produkt durch Präparative-HPLC gereinigt. Es werden 293 mg (0,49 mmol, 77%

10 Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 7,83 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,39-7,22 (5H, m), 7,0 (1H, d), 5,02 (2H, s), 3,99 (2H, q), 3,61 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,92-2,81 (2H, m), 2,76-2,64 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,32 (3H, s), 2,12 (2H, t), 1,42-1,26 (4H, m), 1,18 (3H, t).

15 LC-MS: $R_t = 3,45$ min; MS (ESIpos): 597/599 (M^+).

LC-MS-Methode:

Gerätetyp HPLC: HP 1100

UV-Detektor DAD: 208-400 nm

Säule: Symmetry C18; 50 mm x 2,1 mm; 3,5 μ m

20 Ionisierung: ESI positiv/negativ

Ofentemperatur: 40°C

Lösungsmittel A: $\text{CH}_3\text{CN} + 0,1\%$ Ameisensäure

Lösungsmittel B: $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ Ameisensäure

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 95 -

Gradient

	Zeit	A%	B%	Fluss
	0,00	10,0	90,0	0,50
	4,00	90,0	10,0	0,50
5	6,00	90,0	10,0	0,50
	6,10	10,0	90,0	1,00
	7,50	10,0	90,0	0,50

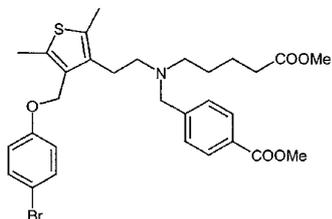
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 96 -

Synthesebeispiele**Beispiel 1**

5 Methyl-4-{{(2-{4-[(4-bromophenoxy)methyl]-2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl}amino)methyl}benzoat



10 Eine Lösung von 842 mg (1,72 mmol) Methyl-4-{{(2-{4-[(4-bromophenoxy)methyl]-2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl}amino)methyl}benzoat aus Bsp. IV und 409 µl (2,59 mmol) 5-Bromvaleriansäure-methylester in 10 ml Acetonitril wird mit 365 mg (3,45 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und 12 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz eingedampft, mit Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtration

15 und Einengen wird das Produkt durch Präparative-HPLC gereinigt. Es werden 1,058 g (1,71 mmol, 93% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,44.

1H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,99 (2H, d), 7,67 (2H, d), 7,43 (2H, d), 6,91 (2H, d), 4,83 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,03 (2H, q), 3,89 (3H, s), 3,18-2,78 (6H, m), 2,34 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,16 (2H, t), 1,72-1,51 (2H, m), 1,49-1,29 (2H, m), 1,19 (3H, t).

MS (ESI): 616 (M+H⁺).

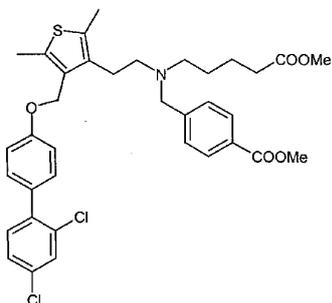
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 97 -

Beispiel 2

Methyl-4-[[[2-(4-((2',4'-dichloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy)methyl)-2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl]benzoat



5

120 mg (0,19 mmol) Methyl-4-[[[2-(4-(4-bromophenoxy)methyl)-2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl]benzoat aus Bsp. 1 werden in 2 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 44 mg (0,23 mmol) 2,4-Dichlorphenylboronsäure, 7 mg (0,01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und mit 215 µl einer 2-molaren Na₂CO₃-Lösung in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 h unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt und über 1g Extrelute filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und einrotiert. Das erhaltene Produkt wird durch Präparative-HPLC gereinigt. Es werden 73 mg (0,11 mmol, 53% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

15 R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,51.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,01 (2H, d), 7,71 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,49 (1H, dd), 7,41 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,00 (2H, d), 4,89 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,00 (2H, q), 3,84 (3H, s), 3,21-2,71 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,14 (2H, t), 1,69-1,51 (2H, m), 1,48-1,31 (2H, m), 1,13 (3H, t).

20 MS (ESI): 681,9 (M+H⁺).

WO 02/070510

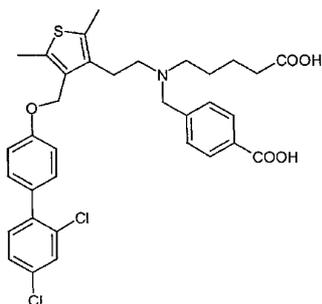
PCT/EP02/01891

- 98 -

Beispiel 3

4-(((4-Carboxybutyl)[2-(4-[[[2',4'-dichloro-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy]methyl]-2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl]amino)methyl]benzoesäure

5



Eine Lösung von 68 mg (0,1 mmol) Methyl-4-[[[2-(4-[[[2',4'-dichloro-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy]methyl]-2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl](5-ethoxy-5-oxopentyl)amino)methyl]benzoat aus Bsp. 2 in 4,0 ml Dioxan und 2 ml Wasser wird mit 500 µl einer 45 %igen Lösung von NaOH in Wasser versetzt und 2 Stunden lang bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Dioxan abgezogen und die wässrige Phase wird mit 1-molarer Salzsäure auf pH 4 bis 5 eingestellt. Dabei fällt das Produkt aus, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Es werden 47 mg (0,07 mmol, 72% Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

15

R_f (Essigester/Methanol, 7:3): 0,22.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,4 (2H, breit), 7,84 (2H, d), 7,70 (1H, d), 7,53-7,29 (6H, m), 7,03 (2H, d), 4,82 (2H, s), 3,61 (2H, s), 2,71-2,38 (6H, m, teilweise verdeckt von DMSO), 2,35 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,08 (2H, t), 1,48-1,28 (4H, m).

20

MS (ESI): 639,9 (M+H⁺).

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 99 -

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Bsp.	Formel	Analytische Daten
4 (aus 1 und 4- Trifluor- methyl- phenyl- boronsäure und dann analog Bsp. 2 und 3)		¹ H-NMR:δ[ppm] (DMSO-d ₆): 12,31 (1H, breit), 9,99 (1H, breit), 8,08-7,91 (2H, m), 7,89- 7,72 (6H, m), 7,67 (2H, d), 7,08 (2H, d), 4,89 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,22-2,88 (4H, m), 2,60-2,00 (10H, m, darin 2,39 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,08 (2H, t)), 1,76-1,49 (2H, m), 1,48-1,29 (2H, m). (200 MHz)
5 (aus 1 und 4- Methoxy- phenyl- boronsäure und dann analog Bsp. 2 und 3)		¹ H-NMR:δ[ppm] (DMSO-d ₆): 12,4 (2H, breit), 7,53 (6H, dd), 6,98 (6H, d), 4,81 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,60 (2H, s), 2,71-2,02 (16H, m, teilweise verdeckt von DMSO, darin 2,37 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,09 (2H, t)), 1,48-1,28 (4H, m). (200 MHz)
6 (aus 1 und 4-Chlor- phenyl- boronsäure und dann analog Bsp. 2 und 3)		¹ H-NMR:δ[ppm] (DMSO-d ₆): 12,2 (2H, breit), 7,82 (2H, d), 7,61 (4H, t), 7,49 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,03 (2H, d), 4,71 (2H, s), 3,60 (2H, s), 2,71-2,37 (6H, m, teilweise verdeckt von DMSO), 2,35 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,08 (2H, t)), 1,46-1,31 (4H, m). (200 MHz)

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

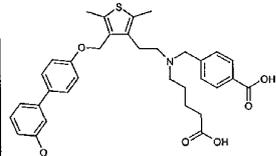
- 100 -

Bsp.	Formel	Analytische Daten
7 (aus 1 und 4-Fluor- phenyl- boronsäure und dann analog Bsp. 2 und 3)		$^1\text{H-NMR}$: δ [ppm] (DMSO- d_6): 12,5 (1H, breit), 10,05 (1H, breit), 8,08-7,77 (2H, m), 7,71- 7,51 (6H, m), 7,38 (2H, t), 7,02 (2H, d), 4,86 (2H, s), 4,48 (2H, s), 3,20-2,69 (4H, m), 2,60-2,02 (10H, m, teilweise verdeckt von DMSO, darin 2,36 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,09 (2H, t)), 1,48-1,29 (4H, m). (200 MHz)
8 (aus 1 und 4-Carboxy- phenyl- boronsäure und dann analog Bsp. 2 und 3)		MS: 616,1 (M+H ⁺)
9 (aus 1 und 4-t-Butyl- phenyl- boronsäure und dann analog Bsp. 2 und 3)		MS: 628,1 (M+H ⁺).

WO 02/070510

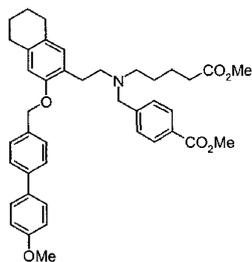
PCT/EP02/01891

- 101 -

Bsp.	Formel	Analytische Daten
10 (aus 1 und 3-Methoxy- phenyl- boronsäure und dann analog Bsp. 2 und 3)		¹ H-NMR: δ [ppm] (DMSO-d ₆): 12,2 (1H, breit), 10,05 (1H, breit), 8,09-7,78 (2H, m), 7,59 (2H, d), 7,41-7,29 (2H, m), 7,22- 7,09 (2H, m), 7,01 (2H, d), 6,91 (2H, d), 4,87 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,21-2,89 (4H, m), 2,59-2,02 (10H, m, teilweise verdeckt von DMSO, darin 2,38 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,09 (2H, t)), 1,48-1,28 (4H, m). (200 MHz)

Beispiel 11

4-{{(2-{{3-{{(4'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-ethyl}}(5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester



5

Eine Lösung von 200 mg (0,32 mmol) 4-{{(2-{{3-{{(4-Brombenzyl)oxy}}-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethyl}}(5-methoxy-5-oxopentyl)amino)methyl}benzoesäure-methylester und 11,1 mg (3 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 10 ml Dimethoxyethan (DME) wird mit 56,5 mg (0,35 mmol) 4-Methoxyphenyl-

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 102 -

boronsäure und 0,48 ml einer 2-molaren Natriumcarbonatlösung in Wasser versetzt. Es wird drei Stunden unter Argon zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit pH5-Phosphatpuffer und Ether versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 8:1 als Laufmittel isoliert. Es werden 160 mg (77% Ausbeute) eines blass gelben Öls erhalten.

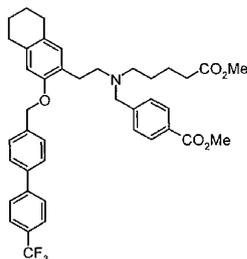
R_f (Cyclohexan/Essigester 5:1): 0,10.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,58-1,72 (m, 8H), 2,16 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,55-2,59 (m, 4H), 2,63-2,69 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 5,00 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (2 d, 4H), 7,83 (d, 2H).

MS (ESI): 650 (M+H⁺).

15 **Beispiel 12**

4-((5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(3-[[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäuremethylster



20

Auf analoge Art und Weise wie für Synthesebeispiel 11 beschrieben, werden aus 200 mg (0,32 mmol) 4-((2-(3-[[4-Brombenzyl]oxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 103 -

ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäure-methylester, 11,1 mg (3 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium-(0), 70,6 mg (0,35 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure und und 0,48 ml einer 2-molaren Natriumcarbonatlösung in 10 ml DME nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 10:1) 170 mg (67% Ausbeute) eines hellgelben Öls erhalten.

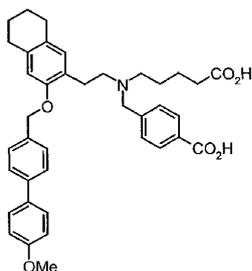
R_f (Cyclohexan/Essigester 5:1): 0,16.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 1,61-1,72 (m, 8H), 2,13 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,50-2,70 (m, 4H, teilweise überdeckt durch DMSO-Signal), 3,50 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,79-7,86 (m, 6H).

MS (ESI): 688 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 13

4-[[{(4-Carboxybutyl)(2-{3-[(4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl}ethyl)amino]methyl}benzoesäure



Eine Lösung von 140 mg (0,22 mmol) 4-[[{(2-{3-[(4'-Methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäure-methylester in 4 ml Tetrahydrofuran und 4 ml Methanol wird mit 8 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird mit etwas Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die wässrige

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 104 -

Phase wird mit 2-molarer Salzsäure auf pH 5 gestellt und mit Essigester extrahiert. Der Essigesterextrakt wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether aufgekocht und nach dem Abkühlen filtriert. Es werden 85 mg (63% Ausbeute) eines hell beigefarbenen Feststoffs erhalten.

5 Schmelzpunkt: > 240°C.

R_f (Essigester): < 0,05.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,39-1,47 (m, 4H), 1,67-1,70 (m, 4H), 2,11 (t, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 3,62 (s breit, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (2 d, 4H), 7,83 (d, 2H), 12,38 (breit, 2H).

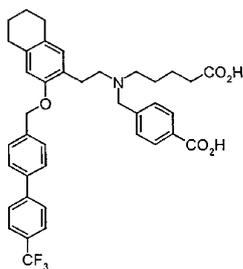
10

MS (ESI): 622 (M+H⁺).

Beispiel 14

4-(((4-Carboxybutyl)[2-(3-{{[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure

15



Analog wie unter Synthesebeispiel 13 beschrieben werden aus 140 mg 4-(((5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(3-{{[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure-methylester 79 mg (56% Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

20

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

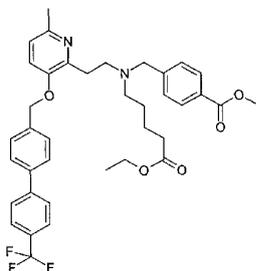
- 105 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 1,42 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 2,10 (dd, 2H), 2,42 (dd, 2H), 2,59 (m, 4H) 2,68 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,78-7,88 (m, 6H), 12,27 (breit, 2H).

5 MS (ESI): 660 (M+H⁺).

Beispiel 15

4-(((5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(6-methyl-3-{{[4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-2-pyridinyl)ethyl]amino}methyl)benzoesäure-methylester



10

134 mg (0,22 mmol) 4-(((2-{{3-{{(4-Brombenzyl)oxy}-6-methyl-2-pyridinyl)ethyl}(5-ethoxy-5-oxo-pentyl)amino}methyl}}benzoesäure-methylester werden in 2 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Argon mit 51 mg (0,27 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure, 8 mg (0,01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und mit 250 µl einer 2-molaren Na₂CO₃-Lösung in Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 h unter Rückfluss gerührt. Nachfolgend wird der Ansatz abgekühlt und über 3g Extrelute filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und einrotiert. Das erhaltene Produkt wird durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 100:5) gereinigt. Es werden 135 mg (0,20 mmol, 91% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten.

15

20

R_f (Cyclohexan/Essigester 2:1): 0,28.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

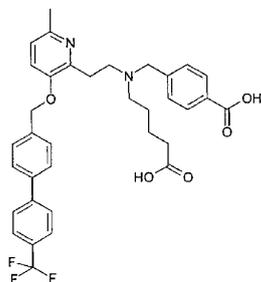
- 106 -

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,92-7,42 (10H, m), 7,39-7,23 (3H, m), 7,01 (1H, d), 5,11 (2H, s), 3,98 (2H, q), 3,59 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,99-2,81 (2H, m), 2,79-2,62 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,33 (3H, s), 2,09 (2H, t), 1,48-1,21 (4H, m), 1,1 (3H, t).

5 MS (ESI): 663 (M+H⁺).

Beispiel 16

4-(((4-Carboxybutyl)[2-(6-methyl-3-{{4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-2-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure



10

Eine Lösung von 125 mg (0,19 mmol) 4-(((5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(6-methyl-3-{{4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methoxy}-2-pyridinyl)ethyl]amino)methyl)benzoesäure-methylester in 1,0 ml Dioxan und 1 ml Wasser wird mit 51 µl einer

15 45 %igen Lösung von NaOH in Wasser versetzt und 4 Stunden lang bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Dioxan abgezogen und die wässrige Phase wird mit 1-molarer Salzsäure auf pH 4 bis 5 eingestellt. Dabei fällt das Produkt aus, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Es werden 83 mg (0,13 mmol, 89% Ausbeute) eines weißen Feststoffs erhalten.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,4 (2H, breit), 7,93-7,78 (4H, m), 7,72 (2H, d), 7,68-7,46 (6H, m), 7,33 (1H, d), 7,03 (1H, d), 5,13 (2H, s), 3,75-3,52 (2H, s,

WO 02/070510

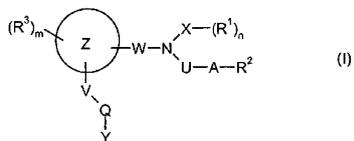
PCT/EP02/01891

- 107 -

breit), 3,04-2,88 (2H, m), 2,87-2,66 (2H, m), 2,57-2,49 (2H, m, teilweise verdeckt
von DMSO), 2,32 (3H, s), 2,11 (2H, t), 1,51-1,29 (4H, m).
MS (ESI): 621 (M+H⁺).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

Z für einen Phenylring, der mit einem gesättigten, teilweise ungesättigten oder aromatischen Carba- oder Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert ist, oder einen teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht,

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

15

worin

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

25

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 109 -

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

5 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_n, NR², CO, NR²SO₂ oder CONR² enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter

10 Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

15 R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20 p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR²R², Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O

25 oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges

30 oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlen-

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 110 -

stoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

5 worin

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten,

20

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 111 -

worin

5 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
10 substituiert sein kann,

15 R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy,
20 Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

25 und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen gesättigten Carbocyclus mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,
30 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder ver-

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 112 -

zweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 113 -

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carboeyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus C1-6-Alkoxy, NR¹⁹R²⁰, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, tragen kann, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂, NR¹⁹R²⁰, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkoxy

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 114 -

- 5 Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{17}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR^{17} , NHCOR^{17} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$, NHCONH_2 , $\text{OCONR}^{17}\text{R}^{17}$, $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$, C_{2-12} -Alkenyl oder C_{2-12} -Alkynyl bedeutet,
- worin
- 10 R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- 15 W geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q , NR^{21} , CO oder CONR^{21} enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,
- 20 worin
- q 0, 1 oder 2 bedeutet,
- 25 R^{21} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 30 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 115 -

- A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,
- 5
- 10 worin
- R²² und R²³ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,
- 15
- R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,
- 20 worin
- R²⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
- 25 R²⁵ und R²⁶ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R²⁷ bedeuten,
- 30 oder

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 116 -

R²⁵ und R²⁶ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

5

R²⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_n, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

20

25

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

30

R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

WO 02/070510

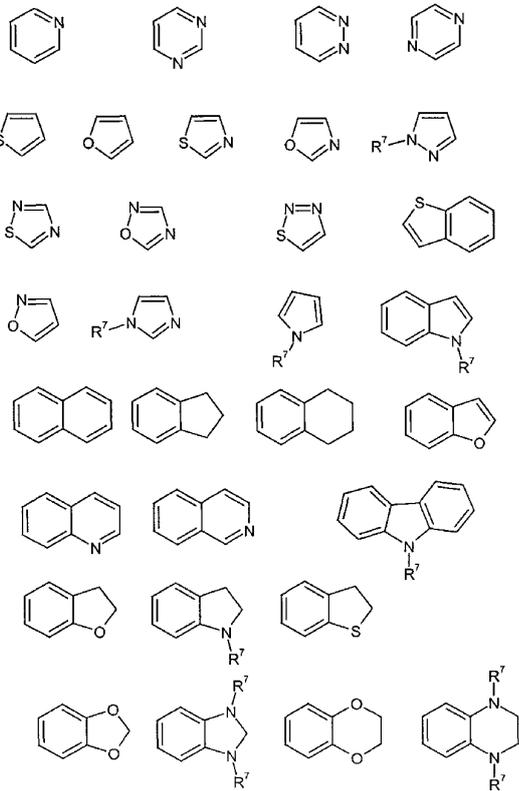
PCT/EP02/01891

- 117 -

- R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 n 1 oder 2 bedeutet,
- R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,
- worin
- 10 R³⁰ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
- R³¹ und R³² jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R³³ bedeuten,
- 15
- worin
- 20 R³³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 25
- sowie deren Stereoisomere und Salze.
- 30
2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 119 -

wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

5 V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)_n bedeutet,

worin

10 R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der
15 Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

20 Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkylendiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_n, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder
25 Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

30 worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 120 -

- 5
10
15
20
25
30
- R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- p 0, 1 oder 2 bedeutet,
- Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,
- worin
- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 121 -

bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten,

10 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

20 worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30 R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 122 -

mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 123 -

- R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,
- 10 worin
- R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 15 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 20 und
- R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;
- 25
- 30

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 124 -

5 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,

10 R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus C1-6-Alkoxy, NR¹⁹R²⁰, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, tragen kann, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂, NR¹⁹R²⁰, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogenalkoxy Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, CONH₂, CONR¹⁷R¹⁷, SO₂NH₂, SO₂NR¹⁷R¹⁷, Alkoxyalkoxy mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, NHCOOR¹⁷, NHCOR¹⁷, NHSO₂R¹⁷, NHCONH₂, OCONR¹⁷R¹⁷, C₂₋₁₂-Alkenyl oder C₂₋₁₂-Alkinyll bedeutet,

15 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

20 W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 U -CH₂- bedeutet,

30 A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 125 -

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

5

R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

10

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR²⁹ enthalten können,

15

worin

20

R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

25

R¹ COOR³⁰ bedeutet,

worin

30

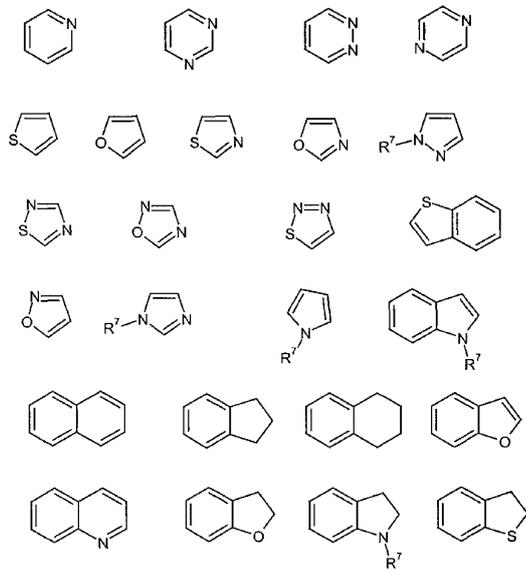
R³⁰ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

5

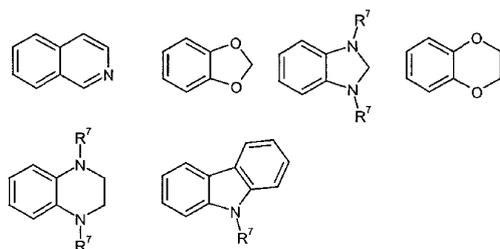
Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 127 -



wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

5

V fehlt, O, S oder NR^4 bedeutet,

worin

10

R^4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

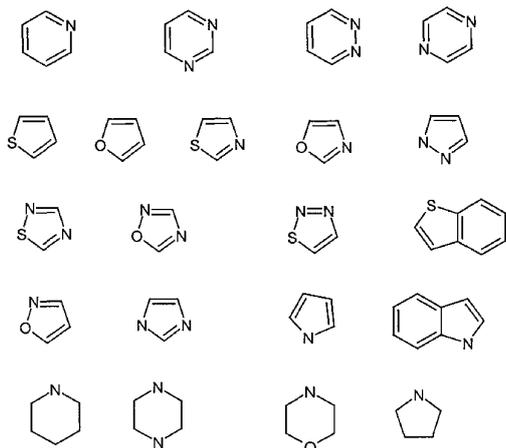
15

Y H, NR^8R^9 , Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclen aus der Gruppe

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 128 -



bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

5 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁵, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹²

10 substituiert sein können,

worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 129 -

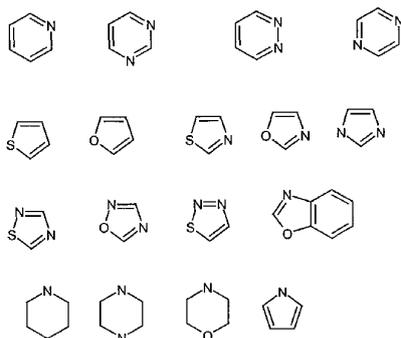
- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
10 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,
15 oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;
25

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 130 -



substituiert sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴,
 SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, gerad-
 kettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweig-
 tem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, gerad-
 kettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder ver-
 10 zweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden
 sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder ver-
 zweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes
 Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils
 15 bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂,
 NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 131 -

- R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 und
- R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-
15 amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;
- und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carboeyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O
20 anelliert sein können,
- R³ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
- 25 m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,
- 30 U -CH₂- bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 132 -

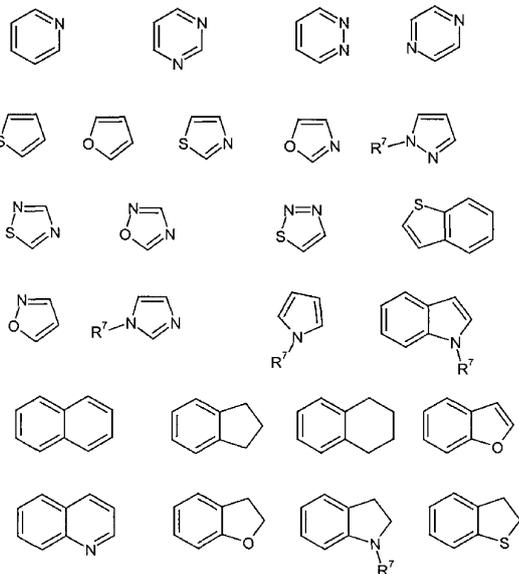
- 5 A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- 10 R² COOR²⁴ bedeutet,
worin
- 15 R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,
- 20 R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet,
worin
- 30 R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

5

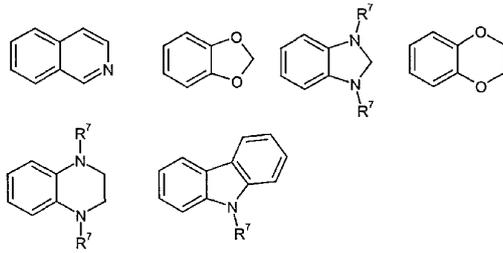
Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 134 -



wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

5

V O bedeutet,

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

10

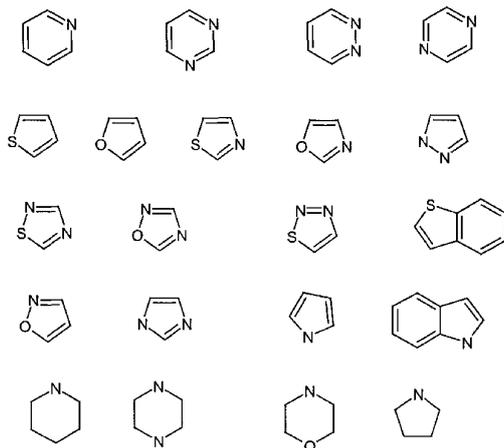
Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

15

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 135 -



bedeutet,

5 wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituirt sein können,

15 worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 136 -

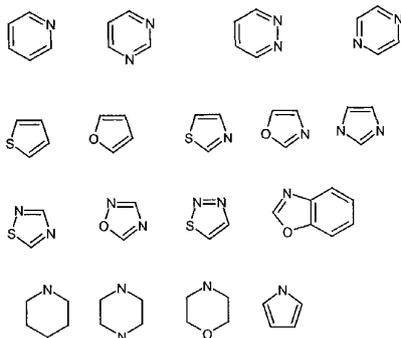
- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
10 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,
15 oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- 20 R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃,
25 OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 137 -



substituiert sein können,

5 welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alken-
diyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder
verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonyl-
alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4
10 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes
Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges
oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN,
SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

15

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
20 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlen-
stoffatomen bedeutet,

20

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 138 -

und

- 5 R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl
10 Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;
- 15 und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O aneliert sein können,
- 20 R³ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- 25 W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- 30 A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,

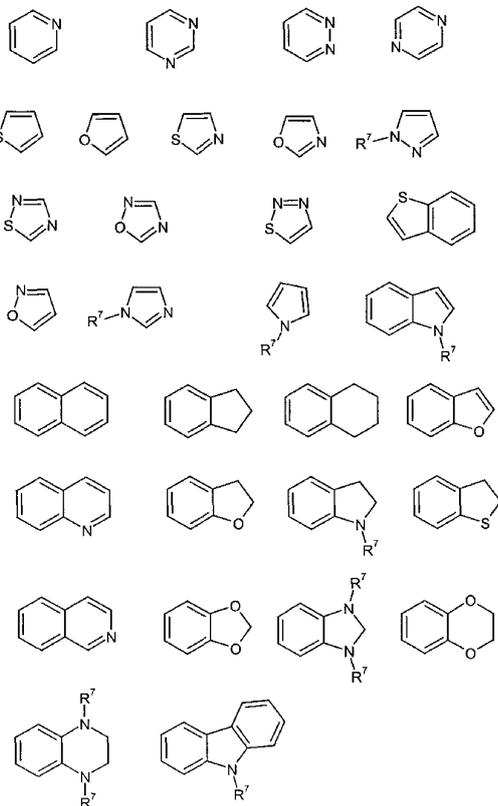
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 139 -

- R² COOR²⁴ bedeutet,
worin
- 5 R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,
worin
- 15 R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 20 n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet,
worin
- 25 R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.
5. Verbindungen nach Anspruch 1,
30 worin

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 141 -

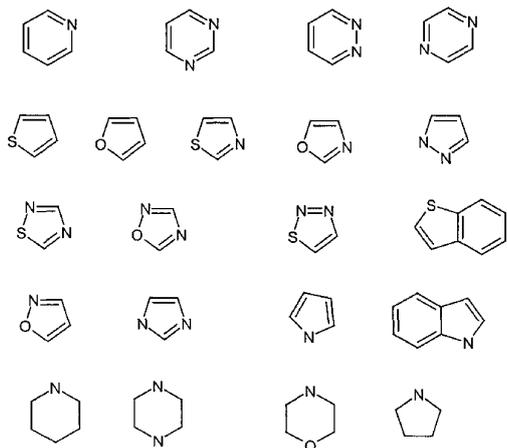
wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

5 V O bedeutet,

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

10

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclen aus der Gruppe



15

bedeutet,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 142 -

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

5

10

worin

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

25

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

30

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

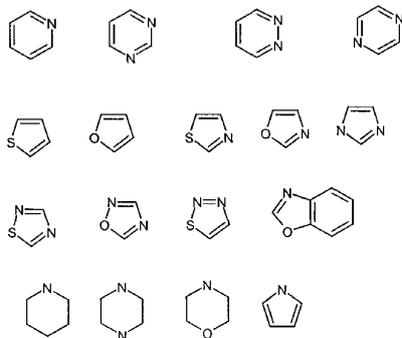
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 143 -

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder ver-

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 144 -

zweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

5

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

und

R¹⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl, Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetyl-amino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

15

20

25

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocycly mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocycly mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

30

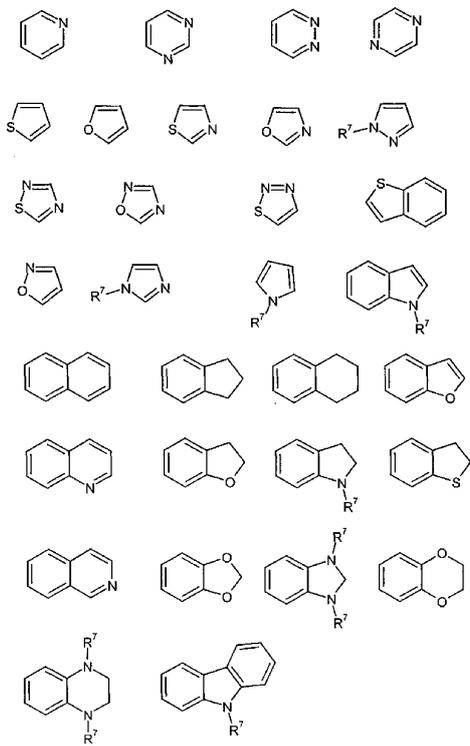
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 145 -

- R³ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- 5 W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- 10 A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOH bedeutet,
- 15 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,
- 20 worin
- R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOH bedeutet.
- 30 6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



WO 02/070510

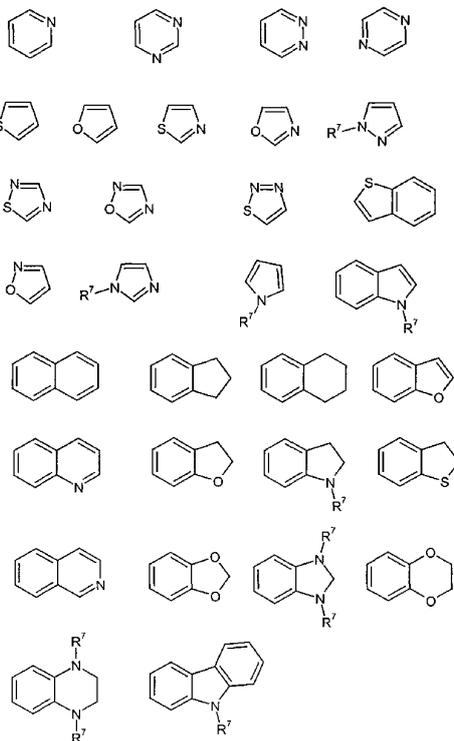
PCT/EP02/01891

- 147 -

wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

- 5 V O bedeutet,
- Q CH₂ bedeutet,
- 10 Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,
- 15 R³ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- 20 W -CH₂CH₂- bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet,
- 25 R² COOH bedeutet, wobei R₂ in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,
- X (CH₂)₄ bedeutet,
- 30 R¹ COOH bedeutet.
7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Z für einen cyclischen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 149 -

wobei die Reste V und W an jedes Kohlenstoffatom oder an jedes gegebenenfalls vorhandenes Stickstoffatom eines Rings gebunden sein können, ausgewählt ist;

- 5 V fehlt,
- Q CH_2O bedeutet, das über sein Kohlenstoffatom an Z gebunden ist,
- 10 Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Dichlorphenyl ausgewählt ist,
- 15 R^3 Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- 20 W $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,
- U $-\text{CH}_2-$ bedeutet,
- A Phenyl bedeutet,
- 25 R^2 COOH bedeutet, wobei n_2 in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,
- X $(\text{CH}_2)_4$ bedeutet,
- 30 R^1 COOH bedeutet.

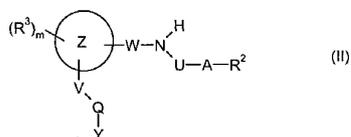
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 150 -

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
dadurch gekennzeichnet, dass man

5 [A] Verbindungen der Formel (II)



mit Verbindungen der Formel (III)

10



umsetzt,

15

worin

Z, R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen
wie vorstehend definiert haben,

20

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer
Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte
Hydroxyfunktion ist;

oder

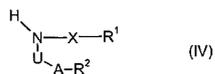
25

[B] Verbindungen der Formel (IV)

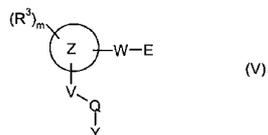
WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 151 -



mit Verbindungen der Formel (V)



5

umsetzt,

worin

10

Z, R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

15

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

20

[C] Verbindungen der Formel (VI)

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 153 -

Va für O oder S steht und

Z, R¹, R², R³, Y, Q, W, U, A, X und m die vorstehend angegebene
Bedeutung haben

5

mit Verbindungen der Formel (IX)



10

umsetzt,

worin

15

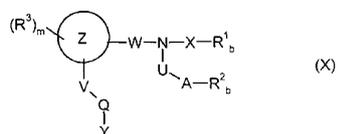
Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer
Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte
Hydroxyfunktion ist;

20

oder

[E] Verbindungen der Formel (X),



25

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 154 -

worin

Z, R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

5

R¹_b und R²_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

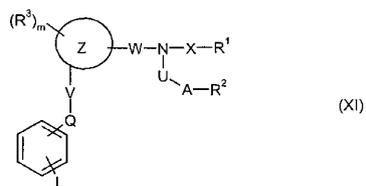
10

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

15

[F] Verbindungen der Formel (XI)



worin

20

Z, R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

25

L für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 155 -

mit Verbindungen der Formel (XII)



5 worin

M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

10

Z' für die Gruppierungen $-B(OH)_2$, $-CH=CH$, $-CH=CH_2$ oder $-Sn(nBu)_3$ steht

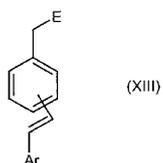
15

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umgesetzt;

oder

20

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



25

worin

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

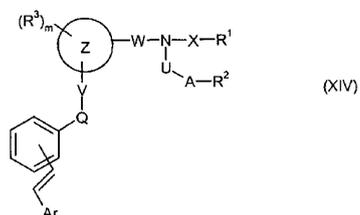
- 156 -

Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,

E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

5

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



10

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.

15

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

20

11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.

WO 02/070510

PCT/EP02/01891

- 157 -

12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.
- 5 13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
- 10 14. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070510 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 333/20, C07C 229/38, C07D 213/65, A61P 9/00, A61K 31/381, 31/197, 31/44

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01891

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 2002 (22.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 101 10 750.1 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALLJA, Cristina [ES/DE]; August-Macke-Weg 3, 42781 Ilaan (DE). HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner-Strasse 56, 51375 Leverkusen (DE). HAHN, Michael [DE/DE]; Tönniesbruchter Feld 28, 40764 Langenfeld (DE). PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstrasse 19, 42103 Wuppertal (DE). WEIGAND, Stefan [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, 42651 Solingen (DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriasstrasse 91, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NG, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

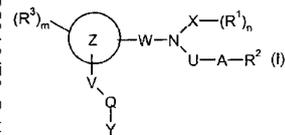
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 30. Januar 2003

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

(54) Title: AMINO DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: AMINODICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEBUTISCHEN EIGENSCHAFTEN

WO 02/070510 A3



(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds of formula (I) and of their salts and stereoisomers for producing medicaments used in the treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/01891
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D333/20 C07C229/38 C07D213/65 A61P9/00 A61K31/381 A61K31/197 A61K31/44		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 794 742 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 December 2000 (2000-12-15) page 4, line 1 -page 2, line 10 page 19, line 34 -page 20, line 6 claim 17	1-14
A	WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8 September 2000 (2000-09-08) page 3, line 10 -page 6, line 14	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 September 2002		Date of mailing of the international search report 07/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5016 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2940, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

EP02/01891

Continuation of I.2

The current Claims 1-5 relate to an extremely large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a reasonable search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appeared supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds indicated in Claims 6 AND 7, with the following extensions

W = -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-

R₂ = COOR in the 1, 2, 3 or 4 position to the A radical, R = H or alkyl with C1-C8 carbon atoms

R₁ = COOR, R = H or alkyl with C1-C8 carbon atoms.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			Internat. Application No. PCT/LP 02/01891		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
FR 2794742 A	15-12-2000	FR 2794742 A1	15-12-2000		
		AU 5539600 A	02-01-2001		
		BR 0011738 A	05-03-2002		
		CN 1355782 T	26-06-2002		
		CZ 20014443 A3	15-05-2002		
		EP 1192122 A1	03-04-2002		
		WO 0076953 A1	21-12-2000		
		NO 20016038 A	11-02-2002		
		WO 0051971 A	08-09-2000	AU 2457500 A	21-09-2000
				BG 105954 A	28-06-2002
BR 0008701 A	26-12-2001				
CN 1345303 T	17-04-2002				
CZ 20013117 A3	12-06-2002				
EP 1157001 A1	28-11-2001				
WO 0051971 A1	08-09-2000				
NO 20014217 A	11-10-2001				
TR 200102561 T2	21-02-2002				
US 6326398 B1	04-12-2001				
US 2002049226 A1	25-04-2002				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internal	Aktenzeichen
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D333/20 C07C229/38 C07D213/65 A61P9/00 A61K31/381 A61K31/197 A61K31/44		PCT/EP 02/01891	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK			
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D C07C			
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen			
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data			
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	
A	FR 2 794 742 A (SANOFI SYNTHELABO) 15. Dezember 2000 (2000-12-15) Seite 4, Zeile 1 -Seite 2, Zeile 10 Seite 19, Zeile 34 -Seite 20, Zeile 6 Anspruch 17	1-14	
A	WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8. September 2000 (2000-09-08) Seite 3, Zeile 10 -Seite 6, Zeile 14	1-14	
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie			
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erschließen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen, besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist			
Datum des Ab schlusses der internationalen Recherche		Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts	
26. September 2002		07/10/2002	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 3818 Patentkan 2 NL - 2260 HV Eindhoven Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: 31 651 epo nl FAX: (+31-70) 340-0916		Bevollmächtigter Beauftragter O'Sullivan, P	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT	Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/01891
Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:	
1. <input type="checkbox"/>	Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. <input checked="" type="checkbox"/>	Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. <input type="checkbox"/>	Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaft sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)	
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:	
1. <input type="checkbox"/>	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. <input type="checkbox"/>	Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. <input type="checkbox"/>	Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. <input type="checkbox"/>	Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: _____
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs	
<input type="checkbox"/>	Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
<input type="checkbox"/>	Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.
Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 1 (1))(Juli 1998)	

Internationales Aktenzeichen PCT/E P 02 01891

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-5 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verbindungen wie sie in Anspruch 6 UND 7 angegeben sind, mit folgenden Verbreiterungen:

W= -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-

R2 = COOR ist in 1-,2-,3- oder 4-Position zum Rest A angeordnet, R = H oder Alkyl mit C1-C8 Kohlenstoffatomen

R1 = COOR, R = H oder Alkyl mit C1-C8 Kohlenstoffatomen

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Patentamt	Altkennzeichen PCT/EP 02/01891
------------------------------	-----------------------------------

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
FR 2794742 A	15-12-2000	FR 2794742 A1	15-12-2000		
		AU 5539600 A	02-01-2001		
		BR 0011738 A	05-03-2002		
		CN 1355782 T	26-06-2002		
		CZ 20014443 A3	15-05-2002		
		EP 1192122 A1	03-04-2002		
		WO 0076953 A1	21-12-2000		
		NO 20016038 A	11-02-2002		
		WO 0051971 A	08-09-2000	AU 2457500 A	21-09-2000
				BG 105954 A	28-06-2002
BR 0008701 A	26-12-2001				
CN 1345303 T	17-04-2002				
CZ 20013117 A3	12-06-2002				
EP 1157001 A1	28-11-2001				
WO 0051971 A1	08-09-2000				
NO 20014217 A	11-10-2001				
TR 200102561 T2	21-02-2002				
US 6326398 B1	04-12-2001				
US 2002049226 A1	25-04-2002				

Format PCT/SA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/275	A 6 1 K 31/275	4 H 0 3 9
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
C 0 7 C 229/38	C 0 7 C 229/38	
C 0 7 D 213/65	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 333/20	C 0 7 D 333/20	
// C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 クリスティナ・アロンソ - アリハ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 7 8 1 ハーン、アウグスト - マッケ - ヴェーク 3 番
- (72) 発明者 ミヒヤエル・ヘルター
ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 5 レーフエルクーゼン、エルンスト - ルートヴィッヒ - キルヒナー - シュトラーセ 5 6 番
- (72) 発明者 ミヒヤエル・ハーン
ドイツ連邦共和国デー - 4 0 7 6 4 ランゲンフェルト、テンネスブルヒャー・フェルト 2 8 番
- (72) 発明者 ヨーゼフ・ペルナーシュトルファー
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 0 3 ヴッパータール、アルゼンシュトラーセ 1 9 番
- (72) 発明者 シュテファン・ヴァイガント
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、リュッケルトヴェーク 3 5 番
- (72) 発明者 ヨハネス - ペーター・シュタッシュ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 5 1 ゴーリンゲン、アルフレート - ノーベル - シュトラーセ 1 0 9 番
- (72) 発明者 フランク・ヴンダー
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 7 ヴッパータール、シュヴァルツァー・ヴェーク 2 5 1 番

F ターム(参考) 4C023 BA02 CA04

4C055 AA01 BA03 BA06 BB02 BB08 CA02 CA42 CB02 CB06 DA01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BB02 BC17 MA01 MA04 NA14 ZA36
ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA75 ZB21
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 DB16 FA09 FA44 KA04 MA01 MA04
NA14 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA75 ZB21
4H006 AA01 AA02 AA03 AB23 AC11 AC24 AC43 AC52 BA25 BA48
BJ30 BJ50 BM10 BM71 BP30 BS10 BS20 BU32 KC12 KC30
4H039 CA41 CD20