

(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
25. Februar 2010 (25.02.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/020366 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 403/04 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/005839

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. August 2009 (12.08.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2008 039 082.8

21. August 2008 (21.08.2008)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BÄRFACKER, Lars** [DE/DE]; Walter-Flex-Str. 29, 46047 Oberhausen (DE). **KAIST, Raimund** [DE/DE]; Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE). **GRIEBENOW, Nils** [DE/DE]; Oberstr. 10, 41541 Dormagen (DE). **MEIER, Heinrich** [DE/DE]; Viktoriastr. 66, 42115 Wuppertal (DE). **KOLKHOF, Peter** [DE/DE]; Falkenberg 121, 42113 Wuppertal (DE). **ALBRECHT-KÜPPER, Barbara** [DE/DE]; Heidestr. 9, 42289 Wuppertal (DE). **NITSCHKE, Adam** [DE/DE]; Er-lenweg 13-15, 50259 Pulheim (DE). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). **SCHNEIDER, Dirk** [DE/DE]; Bodelschwing-

hweg 39, 42115 Wuppertal (DE). **TEUSCH, Nicole** [DE/DE]; Ringstrasse 61, 42489 Wülfrath (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** et al.; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: AZABICYCLIC SUBSTITUTED 5-AMINOPYRAZOLES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: AZABICYCLISCH-SUBSTITUIERTE 5-AMINOPYRAZOLE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The present application relates to novel 4-azabicyclic substituted 5-aminopyrazoles, to a method for the production thereof, to the use thereof either alone or in combination for treating and/or preventing diseases, and to the use thereof for producing pharmaceuticals for the treatment and/or prevention of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 4-Azabicyclisch-substituierte 5-Aminopyrazole, Verfahren zur ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.



WO 2010/020366 A1

Azabicyclisch-substituierte 5-Aminopyrazole und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue 4-Azabicyclisch-substituierte 5-Aminopyrazole, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung allein oder in Kombinationen zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten.

Adenosin, ein Purin-Nukleosid, ist in allen Zellen vorhanden und wird unter einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Stimuli freigesetzt. Adenosin entsteht beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein und kann über Transporter oder nach Zellschädigung aus der Zelle freigesetzt werden. Extrazelluläres Adenosin kann auch über Nukletidase-katalysierten Abbau von Adeninnukleotiden entstehen. Freigesetztes Adenosin übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus. Allerdings schwankt die Konzentration an extrazellulärem Adenosin beträchtlich und ist abhängig vom Organ und Ausmaß des Stresses auf das jeweilige Gewebe. So erhöht sich die extrazelluläre Konzentration von Adenosin dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. Dann hat Adenosin im allgemeinen zytoprotektive Funktionen, wie z.B. Steigerung des Sauerstoffangebotes bzw. Drosselung des Stoffwechsels des betroffenen Organes.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt, die in die vier bisher bekannten Subtypen, den A1, A2a, A2b und A3, untergliedert werden. Diese Rezeptoren gehören zu der Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren, die durch sieben Transmembrandomänen charakterisiert sind. Während die A1 und A3 Rezeptoren an Gi-Proteine gekoppelt sind, die die Adenylatzyklase inhibieren und damit zu einer Abnahme des intrazellulären cAMP Gehaltes führt, aktivieren die A2a und A2b Rezeptoren die Adenylatzyklase über Gs-Proteine, was in einer Zunahme des intrazellulären cAMP resultiert. Adenosinrezeptoren können auch an andere Signalübertragungssysteme gekoppelt sein, wie z.B. Phospholipase C. So kann die Aktivierung der A1 Rezeptoren auch zur Stimulation von Kaliumkanäle bzw Inhibition von Kalziumkanälen führen.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten).

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen

Rezeptorsubtypen exprimieren (Olah M.E, Ren H., Ostrowski J., Jacobson K.A. and Stiles G.L.: Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis., *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

- 5 Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (Klotz N., Hessling J., Hegler J., Owman C., Kull B., Fredholm B.B. and Lohse J.M.: Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells., *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1998**, 357, 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch
10 Bezugnahme eingeschlossen ist).

- Selektive Interaktion mit den Adenosin Rezeptor Subtypen bietet ein breites Spektrum an therapeutischem Potential, wie z.B. Regulation von Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Blutdruck im Herzkreislaufsystem, Regulation der Nierenfunktion und des Atmungssystem, des Immunsystems sowie die Beeinflussung einiger Funktionen des zentralen Nervensystems und des
15 Zellwachstums (Jacobson K.A and Gao Z., Adenosine receptors as therapeutic targets., *Nature Reviews Drug Discovery* **2006**, 5, 247-264).

Adenosin A1 Rezeptoren sind stark im Gehirn (e.g. Cortex, Hippocampus), aber auch in peripheren Organen und Geweben wie Herz, Niere, Lunge oder Adipozyten exprimiert.

- In der Niere sind Adenosin A1 Rezeptoren maßgeblich an der Steuerung des Flüssigkeits- und
20 Elektrolythaushaltes beteiligt. A1 Rezeptoren werden in der präglomerulären Mikrozirkulation, im Glomerulus, im juxtaglomerulären Apparat, sowie im Sammelrohr und der Henle-Schleife exprimiert. Aktivierung der A1 Rezeptoren in der Niere bewirkt eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate sowie des renalen Blutflusses. Diese Effekte werden durch die Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen und durch Suppression des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus
25 (TGF), der vor allem für die Autoregulation des glomerulären Gefäßwiderstandes verantwortlich ist, bewirkt (Welch J.W., *Current Opinion in Pharmacology* **2002**, 2, 165-170).

- In verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen und klinischen Studien am Menschen konnte gezeigt werden, daß die Hemmung der A1-Rezeptoren durch selektive A1-Antagonisten urikosurisch, natriuretisch sowie Kalium sparend und diuretisch ist. Darüberhinaus wurde die
30 glomerulären Filtrationsrate durch Adenosin A1 Rezeptor Antagonisten nicht beeinflusst (Vallon V., Miracle C. and Thomson S., Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure., *Eur. J. Heart Failure* **2008**, 10, 176-187). Die nierenprotektive Wirkung der A1 Antagonisten durch Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate sowie des renalen

Plasmaflusses konnte auch in verschiedenen Tiermodellen des akuten und chronischen Nierenversagens gezeigt werden (Welch J.W., *Current Opinion in Pharmacology* **2002**, 2, 165-170; Nagashima K., Kusaka H. and Karasawa A., Protective effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, against cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **1995**, 67, 349-357; Kalk P., Eggert B., Relle K., Godes M., Heiden S., Sharkovska Y., Fischer Y., Ziegler D., Bielenberg G.W. and Hoher B.: The adenosine A1 receptor antagonist SLV 320 reduces myocardial fibrosis in rats with 5/6 nephrectomy without affecting blood pressure. *Brit. J. Pharmacol.* **2007**, 151, 1025-1032).

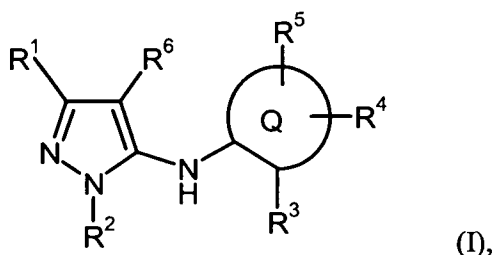
Die Abnahme der Nierenfunktion wird häufig in Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet. Die Behandlung erfolgt mit Schleifendiuretika wie z.B. Furosemid, was allerdings zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate führt, und dadurch eine unerwünschte Komplizierung des Zustandes von Patienten mit Herzinsuffizienz zur Folge hat. Darüberhinaus ist Diuretika-Resistenz ein weiterer Indikator für eine schlechte Prognose für Patienten mit Herzinsuffizienz.

Selektive A1-Antagonisten sind somit unter anderem zur Behandlung von akut dekompensierter Herzinsuffizienz und chronischer Herzinsuffizienz geeignet. Desweiteren können sie zur Nierenprotektion bei Nephropathie und anderen Nierenerkrankungen wie z.B. von akutem und chronischem Nierenversagen sowie von chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden.

In WO 2004/050651, WO 2005/086656, WO 2005/112923 und WO 2007/027842 werden verschiedenartig substituierte 5-Aminopyrazole zur Behandlung von Diabetes offenbart. WO 93/19054 beschreibt Arylamino-pyrazole als Fungizide. In JP 07-285962 werden Pyridyloxy-pyrazole als Herbizide beansprucht. WO 2008/008286 offenbart substituierte Pyrazole als Grehlin-Rezeptor Antagonisten zur Behandlung von Fettsucht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als potente und selektive Antagonisten des Adenosin A1-Rezeptors wirken und als solche zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

Q für Phenyl oder Pyridyl steht,

R¹ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₃)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkoxy oder Trifluormethoxy steht,

R² für Phenyl, Naphthyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

5 wobei Phenyl, Naphthyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Monofluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

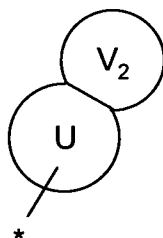
10 R³ für Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyanoaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylamino-carbonyl, Oxadiazolonyl oder Tetrazol-5-yl steht,

wobei Oxadiazolonyl mit einem Substituenten Methyl substituiert sein kann,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Monofluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

15 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Monofluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel



20 steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

der Ring U für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

worin Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,

Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

5 worin (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

der Ring V₂ für einen an den Ring U annelierten, 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der mindestens ein Stickstoffatom enthält,

10 worin der Heterocyclus mit 1 bis 5 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Oxo, Thiooxo, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von ihrer Struktur sowohl in reiner Form als auch als Mischungen verschiedener möglicher isomerer Formen, insbesondere von Stereoisomeren, wie E- und Z-, threo- und erythro-, sowie optischen Isomeren, wie R- und S-Isomeren oder Atropisomeren, gegebenenfalls aber auch von Tautomeren vorliegen. Es werden sowohl die E- als auch die Z-Isomeren, wie auch die threo- und erythro-, sowie die optischen Isomeren, beliebige Mischungen dieser Isomeren, sowie die möglichen tautomeren Formen beansprucht.

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

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung 30 der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

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

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

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

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

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

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy und tert.-Butoxy.

Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für eine Thio-Gruppe mit einem linearen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielhaft und vorzugs-

weise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio und *tert.*-Butylthio.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen an den Ring U annelierten monocyclischen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit insgesamt 5 bis 7 Ringatomen, der 1 bis 3 Ring-Stickstoffatome enthält sowie ein weiteres Heteroatom aus der Reihe O oder S enthalten kann. Beispielfhaft seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolidinyl, Oxazolidinyl, Thiazolidinyl, Isooxazolidinyl, Isothiazolidinyl, Tetrahydropyridinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyridazinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Hexahydropyrimidinyl, Tetrahydrotriazinyl, Triazinanyl, Oxazinanyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiadiazinanyl, Diazepanyl, Dihydrodiazepinyl und Tetrahydrodiazepinyl. Bevorzugt sind: Imidazolidinyl, Tetrahydropyridazinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Hexahydropyrimidinyl und Tetrahydrotriazinyl.

Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

Eine Oxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Sauerstoffatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

Eine Thiooxo-Gruppe steht im Rahmen der Erfindung für ein Schwefelatom, das über eine Doppelbindung an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

In den Formeln der Gruppe, für die R^2 , R^6 bzw. Q stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, an dem ein Zeichen ##, * bzw. # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe, sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem jeweils bezeichneten Atom, an das R^2 , R^6 bzw. die Aminogruppe gebunden ist.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander

ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

Q für Phenyl steht,

5 R¹ für Wasserstoff, Cyano, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

R^2 für Phenyl steht,

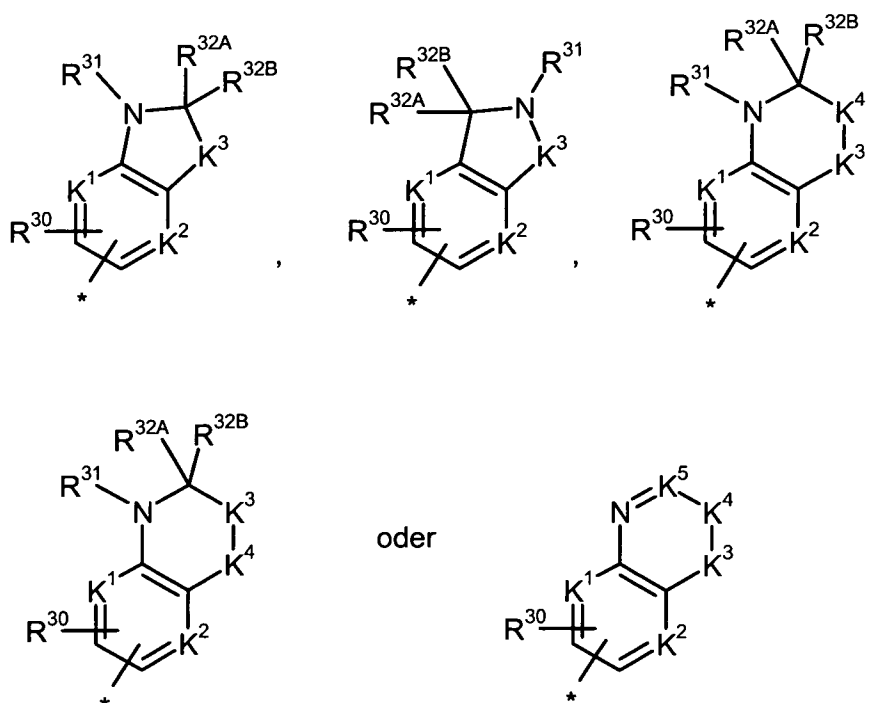
wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

10 R³ für Hydroxycarbonyl oder Methylsulfonylaminocarbonyl steht,

R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

15 R^6 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

K¹ für CR³³ oder N steht,

worin

5 R³³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K² für CR³⁴ oder N steht,

worin

R³⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K³ für CR^{35A}R^{35B}, NR³⁶ oder O steht,

10 worin

R^{35A} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

R^{35B} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

oder

R^{35A} und R^{35B} zusammen eine Oxo- oder Thiooxo-Gruppe bilden,

15 R³⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

K⁴ für CR^{37A}R^{37B} oder NR³⁸ steht,

worin

R^{37A} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

R^{37B} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

20 oder

R^{37A} und R^{37B} zusammen eine Oxo- oder Thiooxo-Gruppe bilden,

R³⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht,

K⁵ für CR³⁹ oder N steht,

worin

R^{39} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^{30} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^{31} für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 R^{32A} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

R^{32B} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

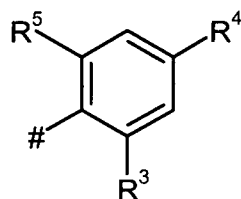
oder

R^{32A} und R^{32B} zusammen eine Oxo- oder Thiooxo-Gruppe bilden,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

15 # die Anknüpfstelle an die Aminogruppe bedeutet,

R^3 für Hydroxycarbonyl steht,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

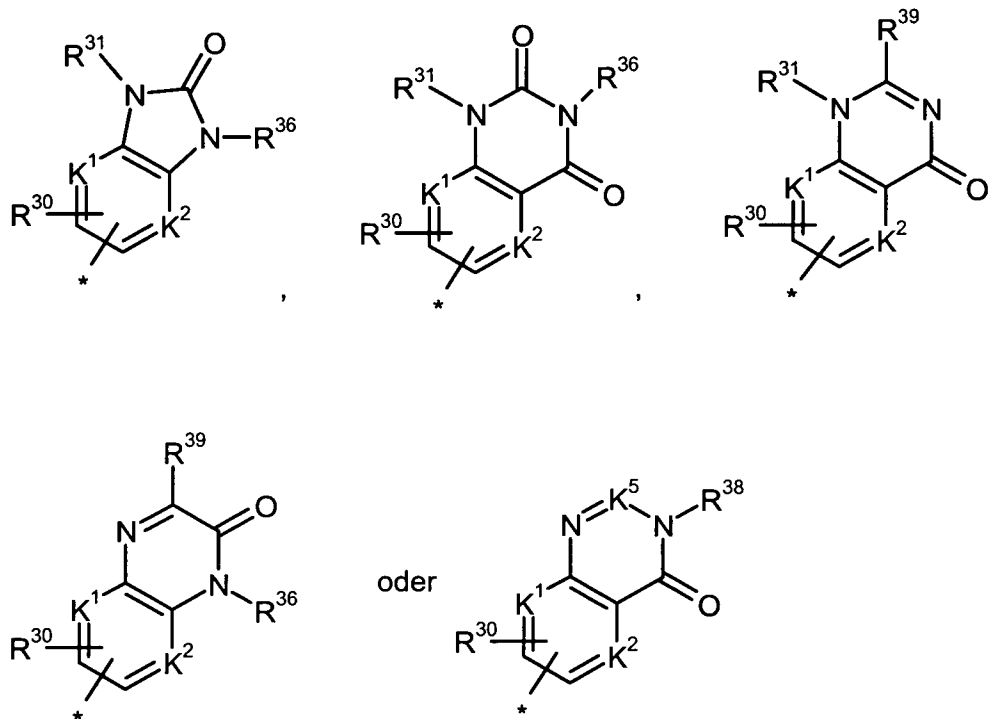
R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

20 R^1 für Methyl steht,

R^2 für Phenyl steht,

wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

R⁶ für eine Gruppe der Formel



5

steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

K¹ für CR³³ oder N steht,

worin

10 R³³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K² für CR³⁴ oder N steht,

worin

R³⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K⁵ für CR^{39A} oder N steht,

15 worin

R^{39A} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R^{30} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^{31} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^{36} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

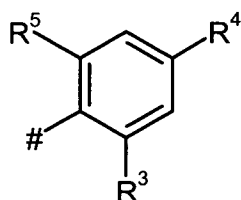
5 R^{38} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^{39} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

10 Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

die Anknüpfstelle an die Aminogruppe bedeutet,

R^3 für Hydroxycarbonyl steht,

15 R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

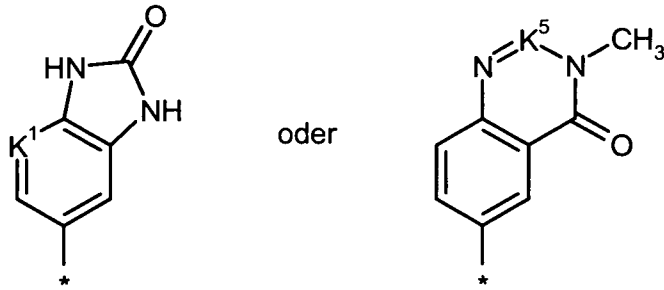
R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^1 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^2 für Phenyl steht,

20 wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

R⁶ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

5 K¹ für CR³³ oder N steht,

worin

R³³ für Wasserstoff steht,

K⁵ für CR³⁹ oder N steht,

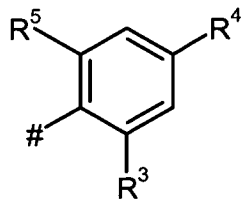
worin

10 R³⁹ für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

Q für eine Gruppe der Formel



15

steht, wobei

die Anknüpfstelle an die Aminogruppe bedeutet,

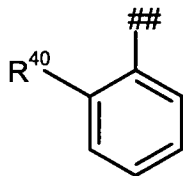
R³ für Hydroxycarbonyl steht,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^1 für Methyl steht,

5 R^2 für eine Gruppe der Formel

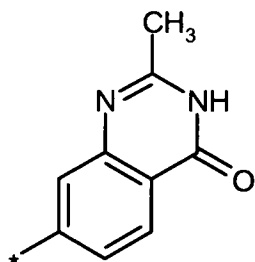
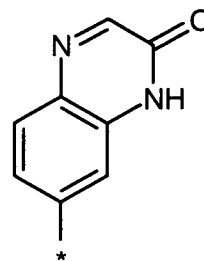
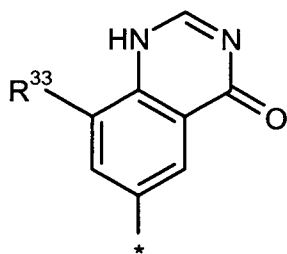
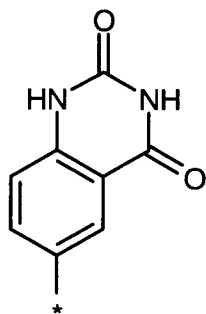


steht, wobei

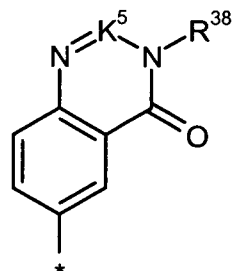
für die Anknüpfstelle an das Pyrazol steht,

10 R^{40} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

R^6 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

R^{33} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K^5 für CR^{39A} oder N steht,

worin

R^{39A} für Wasserstoff oder Methyl steht,

5 R^{38} für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

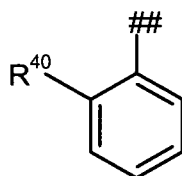
Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Hydroxycarbonyl steht.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in
10 welcher R^1 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Methyl steht.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

15 R^2 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

$##$ für die Anknüpfstelle an das Pyrazol steht,

R^{40} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder
20 Ethoxy steht.

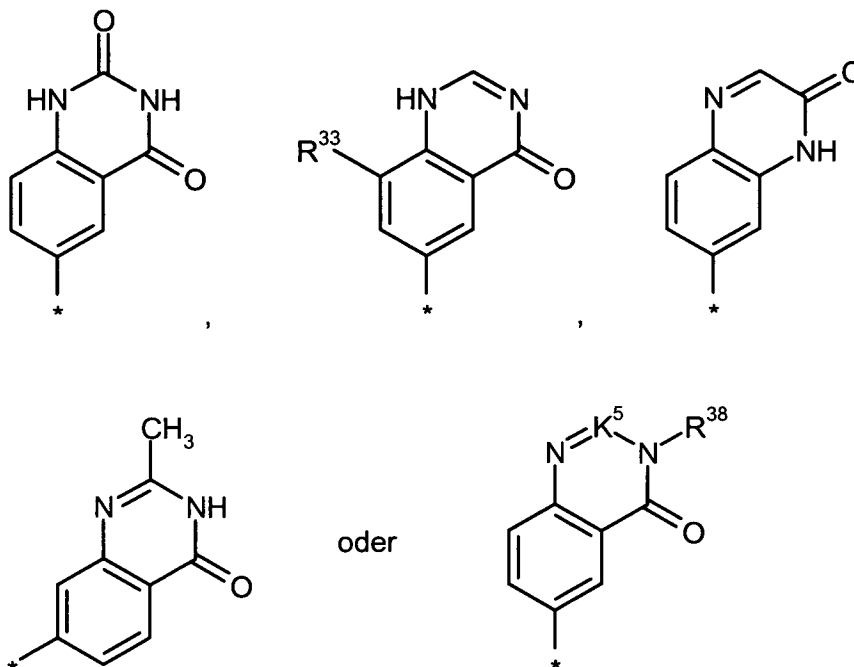
Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^2 für Phenyl steht,

wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy oder Trifluormethoxy substituiert sein kann.

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen der Formel (I), in
5 welcher

R^6 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

10 R^{33} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K^5 für CR^{39A} oder N steht,

worin

R^{39A} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{38} für Wasserstoff oder Methyl steht.

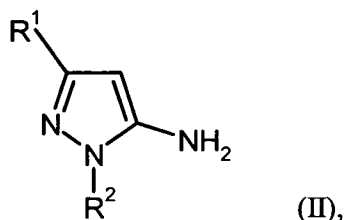
15 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

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

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I-1), in welcher R³ für Hydroxycarbonyl steht, dadurch gekennzeichnet,

5 dass man

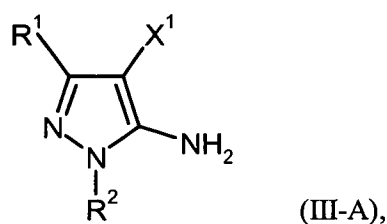
[A] eine Verbindung der Formel (II)



in welcher R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einem inerten Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel in eine Verbindung der Formel (III-A)

10

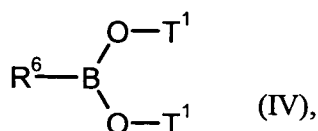


in welcher R¹ und R² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

X¹ für Halogen, insbesondere für Brom oder Iod, steht,

15 überführt, diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines geeigneten Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (IV)

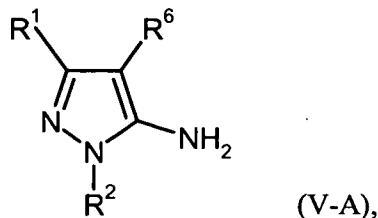


in welcher R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat

und

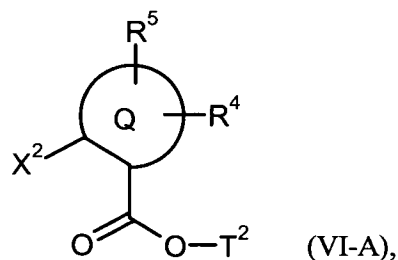
T¹ für Wasserstoff steht oder beide Reste T¹ zusammen eine –C(CH₃)₂–C(CH₃)₂– oder –CH₂C(CH₃)₂CH₂–Brücke bilden,

zu einer Verbindung der Formel (V-A)



5 in welcher R¹, R² und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese im folgenden in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einer Verbindung der Formel (VI-A)



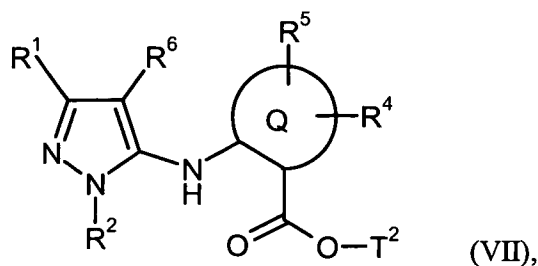
in welcher Q, R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben

10 und

T² für (C₁–C₄)-Alkyl steht,

X² für Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

zu einer Verbindung der Formel (VII)

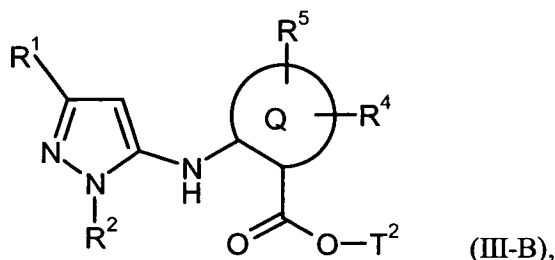


15 in welcher Q, T², R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

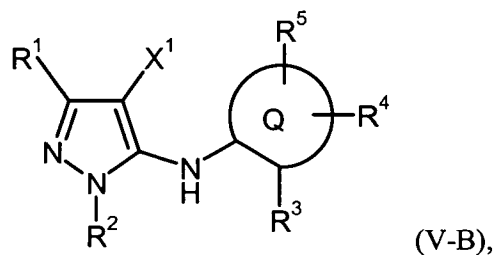
oder

- [B] eine Verbindung der Formel (II) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einer Verbindung der Formel (VI-A) zu einer Verbindung der Formel (III-B)



in welcher Q, T², R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel in eine Verbindung der Formel (V-B)

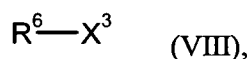


in welcher Q, T², X¹, R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines geeigneten Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (IV) zu einer Verbindung der Formel (VII) umsetzt,

15 oder

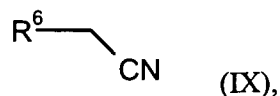
- [C] eine Verbindung der Formel (VIII)



in welcher R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat und

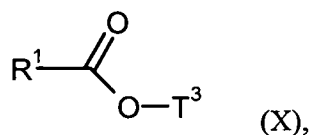
X³ für Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators mit Trimethylsilylacetonitril zu einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

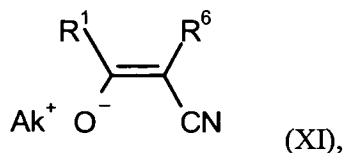
- 5 umsetzt und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einem Ester der Formel (X)



in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

T^3 für $(\text{C}_1\text{---C}_4)$ -Alkyl steht,

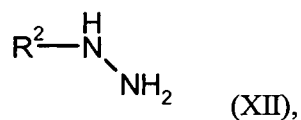
- 10 zu einer Verbindung der Formel (XI)



in welcher R^1 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

Ak^+ für ein Alkaliion, vorzugsweise Natrium, steht,

umsetzt und diese dann mit einem Hydrazin der Formel (XII)

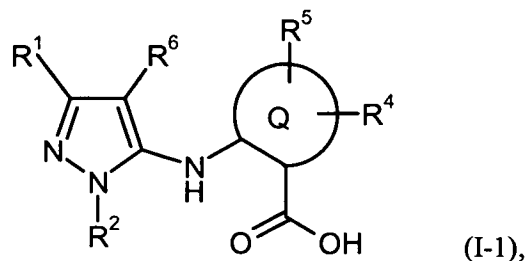


- 15

in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

in eine Verbindung der Formel (V-A) überführt, und diese nach dem oben beschriebenen Verfahren [A] zu einer Verbindung der Formel (VII) weiter umsetzt,

- und die jeweils resultierende Verbindung der Formel (VII) dann durch Hydrolyse des Esters in
20 eine Carbonsäure der Formel (I-1)



in welcher Q, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

- 5 Als Halogenierungsmittel in den Verfahrensschritten (II) → (III-A) bzw. (III-B) → (V-B) eignen sich elementares Brom mit Essigsäure, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin sowie insbesondere *N*-Bromsuccinimid (NBS), *N*-Iodsuccinimid (NIS), gegebenenfalls unter Zusatz von α,α' -Azobis-(isobutyronitril) (AIBN) als Initiator.

- Die Halogenierung in den Verfahrensschritten (II) → (III-A) bzw. (III-B) → (V-B) wird beim
 10 Einsatz von NBS oder NIS vorzugsweise in Acetonitril in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt und bei der Verwendung von 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin vorzugsweise in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von -20°C bis +30°C durchgeführt.

- Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (III-A) + (IV) → (V-A) und (V-B) + (IV) → (VII) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol oder
 15 tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten
 20 Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist ein Gemisch aus Dimethylformamid und Wasser.

- Als Basen für die Verfahrensschritte (III-A) + (IV) → (V-A) und (V-B) + (IV) → (VII) eignen sich übliche anorganische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, oder Alkalihydrogenphosphate wie Dinatrium- oder Dikaliumhydrogenphosphat. Bevorzugt wird Natrium- oder Kaliumcarbonat verwendet.
- 25

Als Palladium-Katalysator für die Verfahrensschritte (III-A) + (IV) → (V-A) und (V-B) + (IV) → (VII) ["Suzuki-Kupplung"] sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)-acetat, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Bis-(acetonitril)-palladium(II)-chlorid und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethan-Komplex geeignet [vgl. z.B. Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)].

Die Reaktionen (III-A) + (IV) → (V-A) und (V-B) + (IV) → (VII) werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +150°C, bevorzugt bei +50°C bis +100°C durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (V-A) + (VI-A) → (VII) und (II) + (VI-A) → (III-B) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Toluol eingesetzt.

Als Übergangsmetallkatalysatoren für die Kupplungsreaktionen (V-A) + (VI-A) → (VII) und (II) + (VI-A) → (III-B) eignen sich Kupferkatalysatoren wie Kupfer(I)iodid, und Palladiumkatalysatoren wie Palladium auf Aktivkohle, Bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0), Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), Palladium(II)acetat, Bis(triphenylphosphin)-palladium(II) chlorid, Bis(acetonitril)-palladium(II) chlorid or [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]-palladium(II) chlorid, gegebenenfalls in Verbindung mit zusätzlichen Phosphanliganden wie beispielsweise (2-Biphenyl)di-*tert*.-butylphosphin, Dicyclohexyl[2',4',6'-tris-(1-methylethyl)biphenyl-2-yl]phosphan (XPPOS), Bis(2-phenylphosphinophenyl)ether (DPEphos) or 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) [siehe auch, z. B., Hassan J. et al., *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002); Farina V., Krishnamurthy V. and Scott W. J., in: *The Stille Reaction*, Wiley, New York, 1998].

Die Verfahrensschritte (V-A) + (VI-A) → (VII) und (II) + (VI-A) → (III-B) werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +200°C, vorzugsweise von +80°C bis +180°C, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (VIII) → (IX) wird unter den in Hartwig J.F. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15824-15832, beschriebenen Bedingungen durchgeführt.

Bei der Umsetzung $(IX) + (X) \rightarrow (XI)$ inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Tetrahydrofuran eingesetzt.

Als Basen für diese Umsetzung eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-, Natrium- oder Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Bevorzugt wird Natriumhydrid eingesetzt.

Der Verfahrensschritt $(IX) + (X) \rightarrow (XI)$ wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von -20°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, gegebenenfalls in einer Mikrowelle, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck erfolgen (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung $(XI) + (XII) \rightarrow (V-A)$ erfolgt beispielsweise unter den in Sorokin V. I. et al., *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, 39, 937-942 genannten Bedingungen.

Die Hydrolyse der Ester der Verbindungen (VII) zu Verbindungen der Formel (I-1) erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösungsmitteln mit Säuren oder Basen behandelt, wobei bei letzterem die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der tert.-Butylester erfolgt die Esterspaltung bevorzugt mit Säuren.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für diese Reaktionen Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Im Falle einer basischen Ester-Hydrolyse werden bevorzugt Gemische von Wasser mit Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und/oder Ethanol, bei der Nitril-Hydrolyse bevorzugt Wasser und/oder n-Propanol eingesetzt. Im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt Dichlormethan und im Falle der Umsetzung mit Chlorwasserstoff bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser verwendet.

Als Basen sind die üblichen anorganischen Basen geeignet. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Natrium- oder Lithiumhydroxid.

- 5 Als Säuren eignen sich für die Esterspaltung im Allgemeinen Schwefelsäure, Chlorwasserstoff/Salzsäure, Bromwasserstoff/Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

- 10 Die Esterspaltung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt bei +0°C bis +50°C.

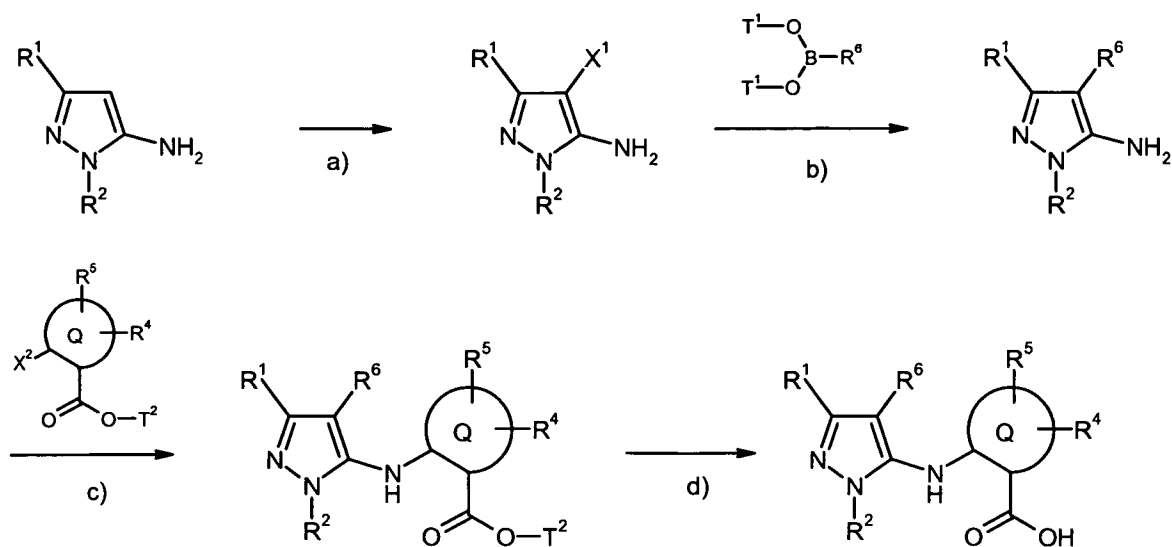
Die genannten Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man jeweils bei Normaldruck.

- Die Verbindungen der Formel (II) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in
15 Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [vgl. z.B. WO 2004/050651 S. 18-19; Sorokin V. I. et al., *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, 39, 937-942].

Die Verbindungen der Formeln (IV) und (VI-A) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach allgemein bekannten Verfahren zugänglich.

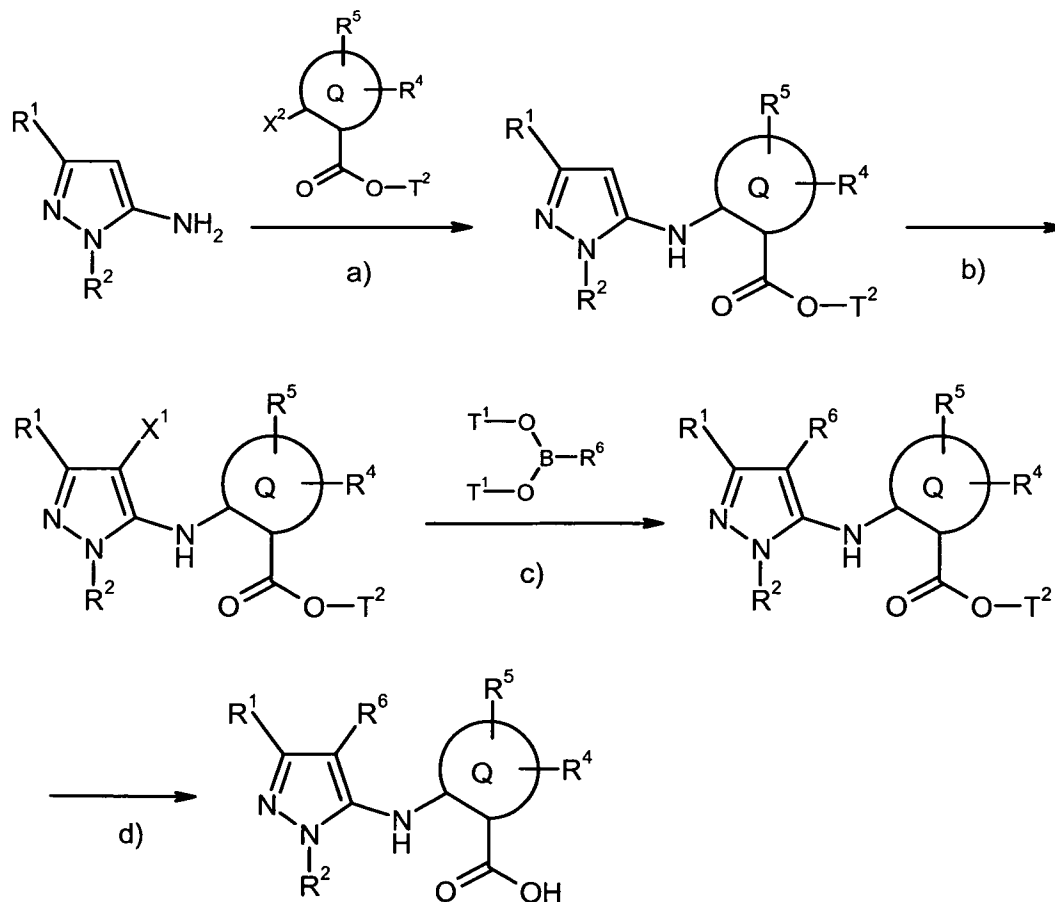
- Die zuvor beschriebenen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen können
20 durch die folgenden Syntheschemata veranschaulicht werden:

Schema 1



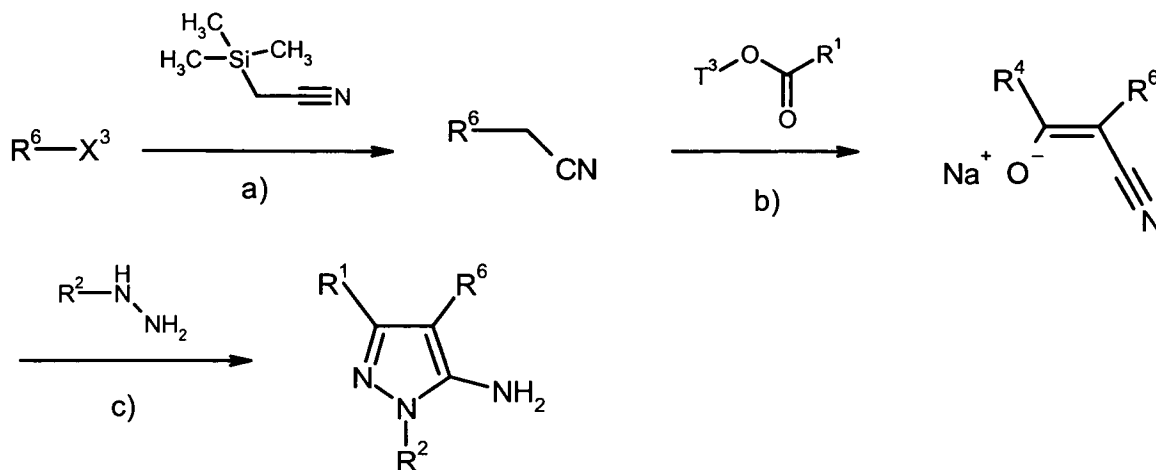
[a] für X¹ = Brom, AcOH oder N-Bromsuccinimid, Acetonitril, RT bis Rückflusstemperatur; für X¹ = I: N-Iodsuccinimid, Acetonitril, RT bis Rückflusstemperatur; b) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ (aq),
 5 DMF, 110°C; c) Pd(OAc)₂, K₃PO₄, (2-Biphenyl)di-tert-butylphosphin, Toluol, Rückflusstemperatur; d) NaOH (aq), Dioxan/Wasser, RT bis Rückflusstemperatur].

Schema 2



[a): Pd(OAc)₂, K₃PO₄, (2-Biphenyl)di-tert-butylphosphin, Toluol, Rückflusstemperatur; b): für X¹ = Brom, AcOH oder N-Bromsuccinimid, Acetonitril, RT bis Rückflusstemperatur; für X¹ = I: N-Iodsuccinimid, Acetonitril, RT bis Rückflusstemperatur; c) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ (aq), DMF, 110°C; d) NaOH (aq), Dioxan/Wasser, RT bis Rückflusstemperatur].

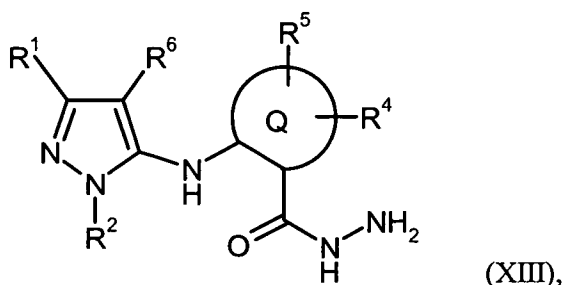
5 Schema 3



[a) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, Xantphos, Zinkfluorid, DMF, 90°C [für X³ = Br, I: siehe: Lingyun Wu, John F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* (2005), 127, 15824-15832.]; b) Natriumhydrid, THF, 0 °C -> RT, dann Addition des korrespondierenden Esters; RT-> 60°C; c) 1N Salzsäure, Rückflusstemperatur].

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Aminocarbonyl, Cyanoaminocarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkylsulfonylaminocarbonyl steht, können hergestellt werden, indem man die erfindungsgemäßen Carbonsäuren der Formel (I-1) nach dem den Fachmann bekannten Methoden umsetzt, vgl. z.B. Kwon C.-H., *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1677-1682; McDonald I. M., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3101-3112.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für 1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-on-5-yl steht, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (VII) zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Hydrazin in eine Verbindung der Formel (XIII)

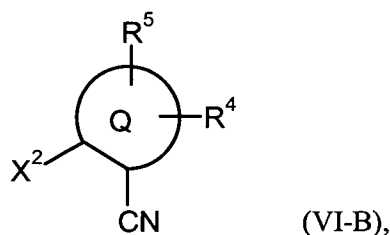


in welcher Q, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und dann in einem inerten Lösungsmittel mit Phosgen oder einem Phosgen-Äquivalent, wie beispielsweise *N,N'*-Carbonyldiimidazol, umgesetzt.

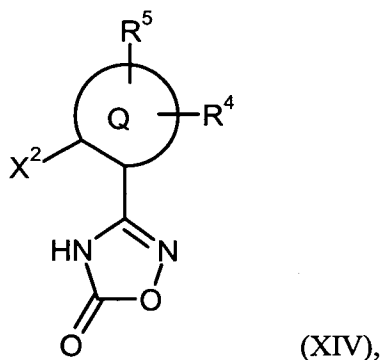
Als inerte Lösungsmittel sind für den ersten Schritt dieser Reaktionsfolge insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische dieser Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird ein Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran verwendet. Der zweite Reaktionsschritt wird vorzugsweise in einem Ether, insbesondere in Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C unter Normaldruck.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für 1,2,4-Oxadiazol-5(2H)on-3-yl steht, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (VI-B)



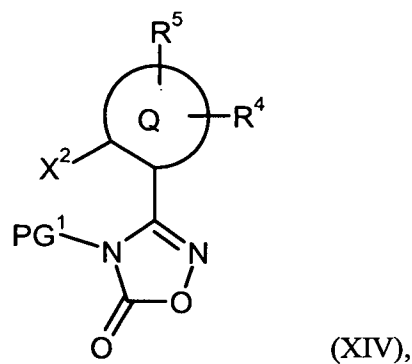
in welcher Q, X², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

nach literaturbekannten Methoden in eine Verbindung der Formel (XIV)



in welcher Q, X², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese anschliessend mit einer geeigneten Schutzgruppe PG¹ versieht und die so erhaltene Verbindung der Formel (XV)

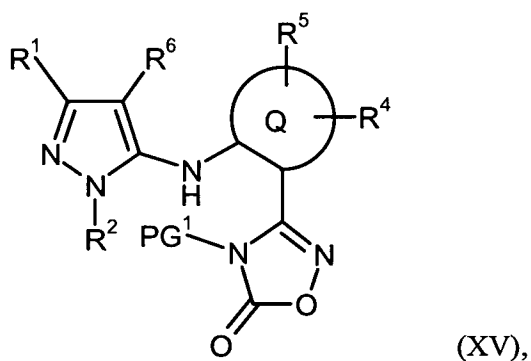


in welcher Q, X², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

PG¹ für eine Schutzgruppe steht,

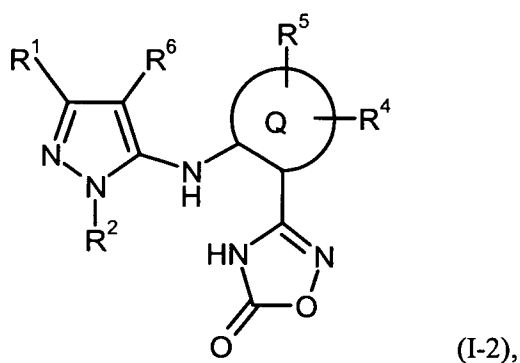
- 5 nach den oben beschriebenen Verfahren [A] oder [B] weiter zu einer Verbindungen der Formel (XV)



in welcher Q, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und PG¹ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschliessend die Schutzgruppe nach Standardmethoden abspaltet und die resultierende

- 10 Verbindung der Formel (I-2)



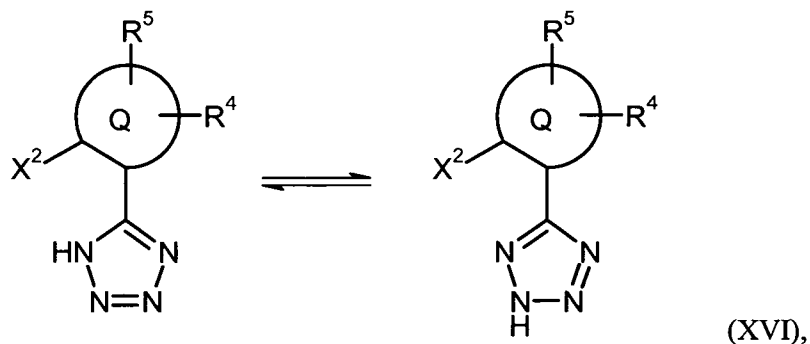
in welcher Q, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

Die Umsetzung (VI-B) $\rightarrow$ (XIV) erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden [vgl. z.B. Iwao M., Kurashi T., *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 689-698].

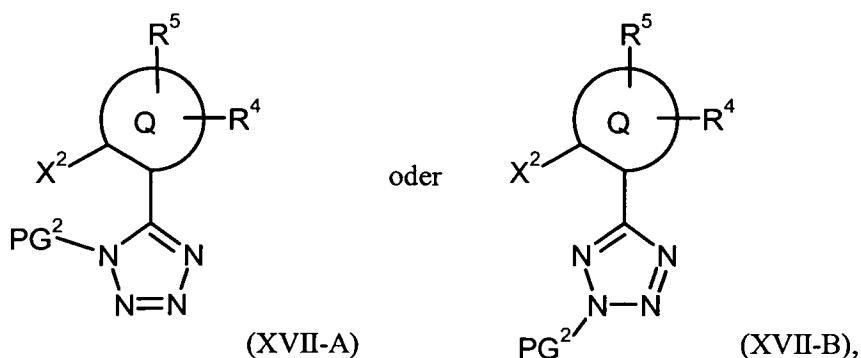
- 5 Als Schutzgruppen PG¹ bei der Umsetzung (XIV) → (XV) eignen sich beispielsweise Allyl, Trityl, 2-Nitrobenzyl, 2-Trimethylsilylethoxymethyl (SEM), 2-Cyanoethyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl und Trimethoxybenzyl [vgl. z.B. Weller H.N. *et al.*, *Heterocycles* **1993**, 36, 1027-1038]. Die Abspaltung der Schutzgruppen in der Umsetzung (XV) → (I-2) erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden [vgl. Green T. W., Wuts P.G.M., *Protective Groups in*
10 *Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons, **1999**].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Tetrazol-5-yl steht, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel (VI-B) nach literaturbekannten Methoden in eine Verbindung der Formel (XVI)



- 15 in welcher Q , X^2 , R^4 und R^5 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese anschliessend mit einer geeigneten Schutzgruppe PG² versieht und die so erhaltene Verbindung der Formel (XVII-A) bzw. (XVII-B)



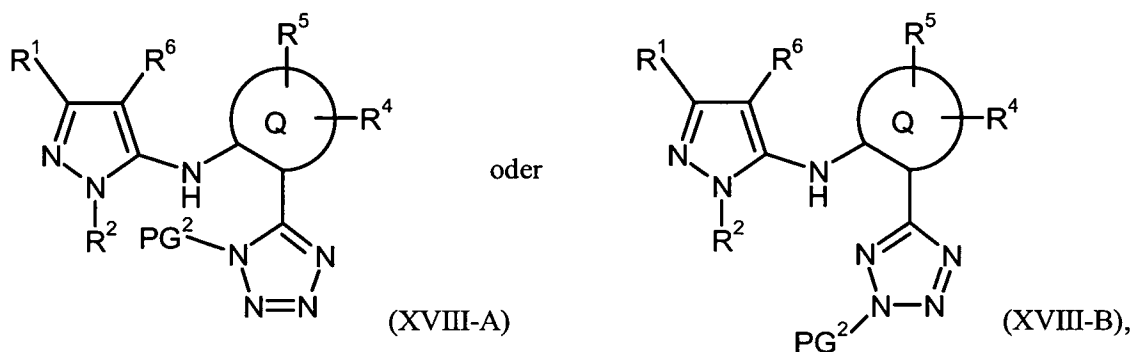
in welcher Q, X², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben

und

PG² für eine Schutzgruppe steht,

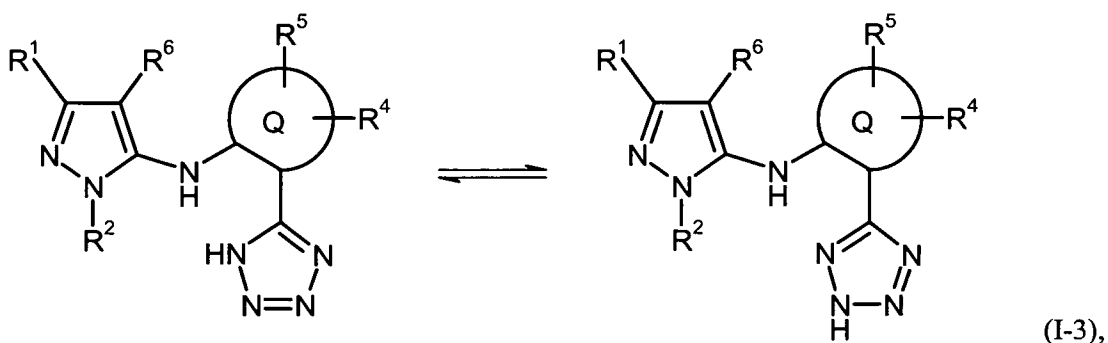
nach den oben beschriebenen Verfahren [A] oder [B] weiter zu einer Verbindungen der Formel

5 (XVIII-A) bzw. (XVIII-B)



in welcher Q, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ und PG² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschliessend die Schutzgruppe nach Standardmethoden abspaltet und die resultierende Verbindung der Formel (I-3)



10

in welcher Q, R¹, R², R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Die Umsetzung (VI-B) → (XVI) erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden [vgl. z.B.

15 Kivrakidou O., Bräse S., Hülshorst F., Griebenow N., *Org. Lett.* **2004**, 6, 1143; Wittenberger S. J., Donner B. G., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4139.].

Als Schutzgruppen PG² bei der Umsetzung (XVI) → (XVII-A) bzw. (XVII-B) eignen sich beispielsweise Allyl, Trityl, 2-Nitrobenzyl, 2-Trimethylsilylethoxymethyl (SEM), 2-Cyanoethyl, Methoxybenzyl, Dimethoxybenzyl und Trimethoxybenzyl [vgl. z.B. Kerdesky F.A.J., *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1007-1013]. Die Abspaltung der Schutzgruppen in der Umsetzung (XVIII-A) bzw. (XVIII-B) → (I-3) erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden [vgl. Green T. W., Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons, **1999**].

Die Verbindungen der Formel (VI-B) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach allgemein bekannten Verfahren zugänglich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und/oder Behandlung von verschiedenen Erkrankungen und krankheitsbedingten Zuständen bei Menschen und Tieren verwendet werden.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um potente, selektive Adenosin A1 Rezeptor-Antagonisten, die die Adenosin-Aktivität *in vitro* und *in vivo* inhibieren.

Als "selektive Liganden an den Adenosin A1-Rezeptor" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosin-Rezeptorliganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung am A1-Adenosinrezeptor und andererseits keine oder eine deutliche schwächere Wirkung (Faktor 10 oder höher) an A2a-, A2b- und A3-Adenosinrezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt B-1. beschriebenen Tests.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere für die Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen geeignet. In diesem Zusammenhang seien als Zielindikationen beispielhaft und vorzugsweise genannt: akute und chronische Herzinsuffizienz, akut dekompensierte Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, stabile und instabile Angina pectoris, myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, Schock, Arteriosklerose, atriale und ventrikuläre Arrhythmien, transitorische und ischämische Attacken, Hirnschlag, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, arterielle pulmonale Hypertonie, Spasmen der Koronararterien und peripherer Arterien, Thrombosen, thromboembolische Erkrankungen, Ödembildung wie zum Beispiel pulmonales Ödem, Hirnödem, renales Ödem oder Herzinsuffizienz-bedingtes Ödem, sowie Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan-transluminalen Angioplastien (PTA), transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Herztransplantationen und Bypass-Operationen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Herzinsuffizienz auch spezifischere oder verwandte Krankheitsformen wie Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Globalinsuffi-

zienz, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, angeborene Herzfehler, Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz bei Herzklappenfehlern, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Trikuspidalstenose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Pulmonalklappeninsuffizienz, kombinierte Herzklappenfehler, Herzmuskelentzündung (Myokarditis), chronische Myokarditis, akute Myokarditis, virale Myokarditis, diabetische Herzinsuffizienz, alkoholtoxische Kardiomyopathie, kardiale Speichererkrankungen, diastolische Herzinsuffizienz sowie systolische Herzinsuffizienz.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung als Diuretikum für die Behandlung von Ödemen und bei Elektrolytstörungen, insbesondere bei der hypervolämischen und euvolämischen Hyponaträmie.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind weiter geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung der polyzystischen Nierenkrankheit (PCKD) und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen, insbesondere von Niereninsuffizienz, sowie von akutem und chronischem Nierenversagen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff Niereninsuffizienz sowohl akute als auch chronische Erscheinungsformen der Niereninsuffizienz, wie auch zugrundeliegende oder verwandte Nierenerkrankungen wie renale Hypoperfusion, obstruktive Uropathie, Glomerulonephritis, akute Glomerulonephritis, tubulointerstitielle Erkrankungen, nephropathische Erkrankungen wie primäre und angeborene Nierenerkrankung, Nierenentzündung, durch toxische Substanzen induzierte Nephropathie, diabetische Nephropathie, Pyelonephritis, Nierenzysten und Nephrosklerose, welche diagnostisch beispielsweise durch abnorm verminderte Kreatinin- und/oder Wasser-Ausscheidung, abnorm erhöhte Blutkonzentrationen von Harnstoff, Stickstoff, Kalium und/oder Kreatinin, veränderte Aktivität von Nierenenzymen wie z.B. Glutaminsynthetase, veränderte Urinosmolarität oder Urinmenge, erhöhte Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Läsionen an Glomerula und Arteriolen, tubuläre Dilatation, Hyperphosphatämie und/oder die Notwendigkeit zur Dialyse charakterisiert werden können. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Folgeerscheinungen einer Niereninsuffizienz, wie beispielsweise Lungenödem, Herzinsuffizienz, Urämie, Anämie, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkalämie, Hyponaträmie) und Störungen im Knochen- und Kohlenhydrat-Metabolismus.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Leberzirrhose, des Aszites, von Diabetes mellitus und diabetischen Folgeerkrankungen, wie z.B. Neuropathie verwendet werden.

5 Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Prophylaxe und/oder Behandlung zentralnervöser Störungen wie Angstzuständen und Depressionen, von Glaukom sowie von Krebs, insbesondere von Lungentumoren.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Prophylaxe und/oder Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, asthmatischen Erkrankungen, chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD), Schmerzzuständen, Prostatahypertrophien, Inkontinenz, Blasen-
10 entzündung, hyperaktiver Blase, Erkrankungen der Nebenniere wie zum Beispiel Phäochromozytom und Nebennierenapoplexie, Erkrankungen des Darms wie zum Beispiel Morbus Crohn und Diarrhoe, oder von Menstruationsstörungen wie zum Beispiel Dysmenorrhöen eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor ge-
15 nannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akut dekompensierter und chronischer Herzinsuffizienz, hypervolämischer und euvolämischer Hyponaträmie, Leberzirrhose, Aszites, Ödemen, Nephropathie, akutem und chronischem Nierenversagen,
20 Niereninsuffizienz und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten
30 Erkrankungen. Als hierfür geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- organische Nitrate und NO-Donatoren, wie beispielsweise Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin oder SIN-1, sowie inhalatives NO;
- Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika sowie Thiazide und Thiazid-ähnliche Diuretika;
- positiv-inotrop wirksame Verbindungen, wie beispielsweise Herzglycoside (Digoxin), beta-adrenerge und dopaminerge Agonisten wie Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin;
- Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und/oder cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) inhibieren, wie beispielsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) 1, 2, 3, 4 und/oder 5, insbesondere PDE 5-Inhibitoren wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil, sowie PDE 3-Inhibitoren wie Amrinone und Milrinone;
- natriuretische Peptide, wie z.B. "atrial natriuretic peptide" (ANP, Anaritide), "B-type natriuretic peptide" oder "brain natriuretic peptide" (BNP, Nesiritide), "C-type natriuretic peptide" (CNP) sowie Urodilatin;
- Calcium-Sensitizer, wie beispielhaft und vorzugsweise Levosimendan;
- NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 und WO 02/070510 beschriebenen Verbindungen;
- NO-unabhängige, jedoch Häm-abhängige Stimulatoren der Guanylatcyclase, wie insbesondere die in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 und WO 03/095451 beschriebenen Verbindungen;
- Antagonisten der Vasopressin-Rezeptoren, wie beispielsweise Conivaptan, Tolvaptan, RWJ-676070 oder RWJ-351647;
- Inhibitoren der humanen neutrophilen Elastase (HNE), wie beispielsweise Sivelestat oder DX-890 (Reltran);
- die Signaltransduktionskaskade inhibierende Verbindungen, wie beispielsweise Tyrosinkinase-Inhibitoren, insbesondere Sorafenib, Imatinib, Gefitinib und Erlotinib;
- den Energiestoffwechsel beeinflussende Verbindungen, wie beispielhaft und vorzugsweise Etomoxir, Perhexilin, Dichloracetat, Ranolazine oder Trimetazidin;

- antithrombotisch wirkende Mittel, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen;
- den Blutdruck senkende Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Vasopeptidase-Inhibitoren, Inhibitoren der neutralen Endopeptidase, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten und Rho-Kinase-Inhibitoren; und/oder
- den Fettstoffwechsel verändernde Wirkstoffe, beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer und Lipoprotein(a)-Antagonisten.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, Bumetanid, Torsemid, Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid, Trichlormethiazid, Chlorthalidon, Indapamid, Metolazon, Quinethazon, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Methazolamid, Glycerin, Isosorbid, Mannitol, Amilorid oder Triamteren, verabreicht.

Unter antithrombotisch wirkenden Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer, der Antikoagulantien oder der profibrinolytischen Substanzen verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder Dipyridamol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin oder Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban oder Abciximab, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, Apixaban, Otamixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, 5 DPC 906, JTV 803, SSR-126512 oder SSR-128428, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Heparin oder einem low molecular weight (LMW)-Heparin-Derivat verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise 10 Coumarin, verabreicht.

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, Vasopeptidase-Inhibitoren, Inhibitoren der neutralen Endopeptidase, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, alpha- 15 Rezeptoren-Blocker, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, Rho-Kinase-Inhibitoren, Prostanoid IP-Rezeptor-Agonisten sowie der Diuretika verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, verabreicht.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Candesartan, Valsartan, Telmisartan oder Embusartan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, 25 Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril oder Trandopril, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Vasopeptidase-Inhibitor bzw. Inhibitor der neutralen Endopeptidase (NEP), wie beispielhaft und vorzugsweise Omapatrilat oder AVE-7688, verabreicht.

30 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Endothelin-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Bosentan, Darusentan, Ambrisentan oder Sitaxsentan, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Renin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Aliskiren, SPP-600 oder SPP-800, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem alpha-1-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Prazosin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem beta-Rezeptoren-Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol oder Bucindolol, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Spironolacton, Eplerenon, Canrenon oder Kalium-Canrenoat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Rho-Kinase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Fasudil, Y-27632, SAR407899, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 oder BA-1049, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Agonisten des Prostanoid IP Rezeptors, wie beispielhaft und vorzugsweise Iloprost, Treprostinil, Beraprost oder NS-304, verabreicht.

Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der CETP-Inhibitoren, Thyroidrezeptor-Agonisten, Cholesterinsynthese-Inhibitoren wie HMG-CoA-Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, der ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR-alpha-, PPAR-gamma- und/oder PPAR-delta-Agonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, polymeren Gallensäureadsorber, Gallensäure-Reabsorptionshemmer, Lipase-Inhibitoren sowie der Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 oder CETP-vaccine (Avant), verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425 oder Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor aus der Klasse der Statine, wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin oder Pitavastatin, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise
10 BMS-188494 oder TAK-475, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide,
15 BMS-201038, R-103757 oder JTT-130, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-gamma-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

20 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem PPAR-delta-Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GW-501516 oder BAY 68-5042, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterin-Absorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugs-
25 weise Ezetimibe, Tiqueside oder Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipase-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugs-
30 weise Cholestyramin, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel oder Colestimid, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Gallensäure-Reabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise ASBT (= IBAT)-Inhibitoren wie z.B. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 oder SC-635, verabreicht.

- 5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a)-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale und die intravenöse Applikation.

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

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

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

A. Beispiele**Abkürzungen und Akronyme:**

Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
aq.	wässrig
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min	Minute(n)
MPLC	Mitteldruckchromatographie
MS	Massenspektrometrie
mz	Multipllett, zentriert (bei NMR)
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
sbr	Singulett, breit (bei NMR)
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Mischung)

LC-MS-, GC-MS- und HPLC-Methoden:**Methode 1 (LC-MS):**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 2.5 min 30% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS):

Instrument: Micromass Quattro Micro MS mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule :Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.01 min 100% A (Flow 2.5ml) $\rightarrow$ 5.00 min 100% A Ofen: 50°C; Fluss:2 ml/min; UV-Detektion: 210nm

Methode 3 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.1 min 90% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.01 min 90% A; Fluss: 2 ml/min;; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS):

Instrument: Micromass QuattroPremier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.1 min 90% A $\rightarrow$ 1.5 min 10% A $\rightarrow$ 2.2 min 10% A Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS):

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 0.2 min 100% A $\rightarrow$ 2.9 min 30% A $\rightarrow$ 3.1 min 10% A $\rightarrow$ 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (GC-MS):

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min → 310°C (3 min halten).

5 Methode 7 (präparative HPLC):

Instrument: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 40 mm; Eluent: A = Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10% B → 5 min 10% B → 27 min 98% B → 35 min 98% B → 35.01 min 10% B → 38 min 10% B; Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: RT; UV-Detektion: 210 nm.

10 Methode 8 (präparative HPLC):

Instrument: Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 µm, 250 mm x 40 mm; Eluent: A = Wasser + 0.075% Ameisensäure, B = Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10% B → 5 min 10% B → 27 min 98% B → 35 min 98% B → 35.01 min 10% B → 38 min 10% B; Fluss: 50 ml/min; Säulentemperatur: RT; UV-Detektion: 210 nm.

15 Methode 9 (LC-MS):

Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 3.0 min 10%A → 4.0 min 10%A → 4.1 min 100% Fluss: 2.5 ml/min, Ofen: 55°C; Fluss 2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

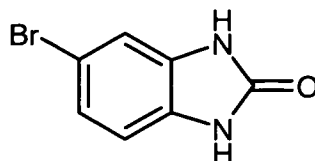
Methode 10 (LC-MS):

Instrument: Waters ACQUITY SQD UPLC System; Säule: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8µ 50 x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.25 ml 99%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.25ml 99%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.40 ml/min; UV-Detektion: 210 – 400 nm.

25

Ausgangsverbindungen und Intermediate:**Beispiel 1A**

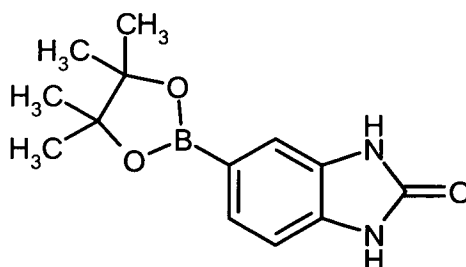
5-Brom-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



- 5 100.0 g (0.535 mol) 4-Brombenzol-1,2-diamin wurden in 3 l Methanol/Wasser (v/v = 2:1) vorgelegt und mit 49.4 g (0.588 mol) versetzt. Zur Suspension wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 73.7 ml (92.1 g, 0.588 mol) Phenylchlorocarbonat zugetropft. Nach 3.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 598.8 ml einer 1N Natronlauge addiert und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 71.5 g (63% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.72$ min; MS (EIpos): $m/z = 214$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 6.87 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 10.75 (sbr, 2H).**Beispiel 2A**

- 15 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on



- Unter einer Argonatmosphäre wurden 516 mg (0.563 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 379 mg (1.352 mmol) Tricyclohexylphosphin in 50 ml Dioxan gelöst. Es wurden 2622 mg (10.327 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 2000 mg (9.388 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A sowie 1382 mg (14.082 mmol) Kaliumacetat addiert und das Gemisch über Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit *tert.*-Butylmethylether verrührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es

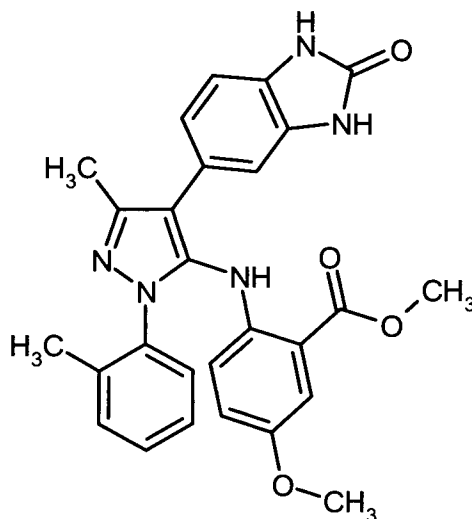
wurden 1172 mg (48% d. Th.) der Zielverbindung erhalten, welche ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.75$ min; MS (EIpos): $m/z = 261$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.28 (s, 12H), 6.91 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.28 (d, 1H),
5 10.82 (sbr, 2H).

Beispiel 3A

Methyl-5-methoxy-2- $\{[3\text{-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino\}$ benzoat

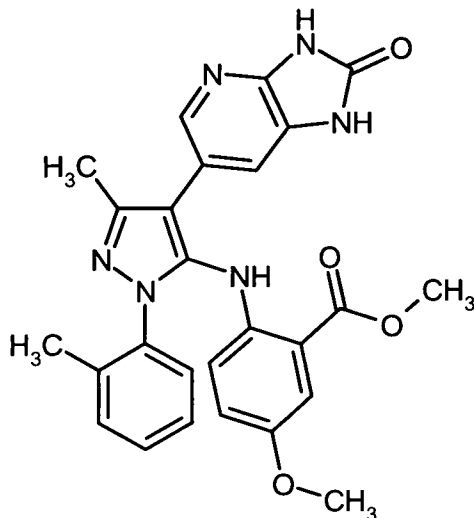


10 Unter einer Argonatmosphäre wurden 350 mg (0.813 mmol) Methyl-2- $\{[4\text{-brom-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino\}$ -5-methoxybenzoat (beschrieben in WO 2005/112923, S. 18) und 636 mg (2.444 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 8.7 ml Dimethylformamid gelöst und mit 2.033 ml 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung sowie 56 mg (0.049 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Gemisch wurde für 15 min bei 110°C
15 gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser addiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 $\rightarrow$ 90:10) gereinigt. Es wurden 21 mg (5% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

20 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.13$ min; MS (EIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

Beispiel 4A

Methyl-5-methoxy-2-{{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



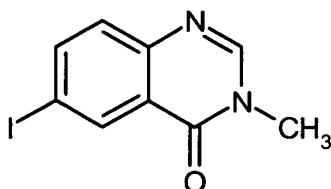
- 5 Unter einer Argonatmosphäre wurden 257 mg (0.280 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 189 mg (0.673 mmol) Tricyclohexylphosphin in 30 ml Dioxan gelöst. Es wurden 1305 mg (5.140 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 1000 mg (4.672 mmol) 6-Brom-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-on (beschrieben in WO 2004/035549, S.200) sowie 688 mg (7.008 mmol) Kaliumacetat addiert und das Gemisch über
- 10 Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit *tert*-Butylmethylether verrührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2500 mg Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

- 1355 mg des Rohprodukts und 350 mg (0.813 mmol) Methyl-2-{{[4-brom-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-5-methoxybenzoat (beschrieben in WO 2005/112923, S. 18) wurden unter Argonatmosphäre in 18 ml Dimethylformamid gelöst und mit 2.033 ml wässriger 2N Natriumcarbonat-Lösung sowie 56 mg (0.049 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Gemisch wurde für 15 min bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser addiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über
- 20 Natriumsulfat getrocknet und am Roaktionsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 13 mg (3% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.06$ min; MS (EIpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

Beispiel 5A

6-Iod-3-methylchinazolin-4(3H)-on



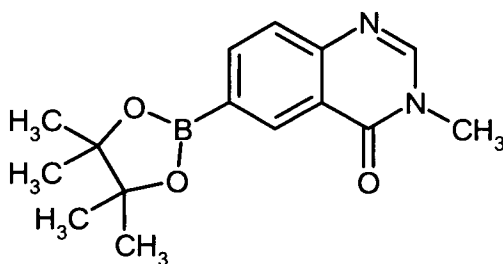
- 1.00 g (3.46 mmol) 6-Iod-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion [Venuti M. C. et al., *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2136-2145] und 0.326 g (3.46 mmol) Methanamin-Lösung (33-Gew % in Ethanol) wurden in 10 ml Ethanol gelöst. Dann wurde 1h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Es wurden 10 ml Ameisensäure addiert, dann wurde 2h bei 120°C Ölbadtemperatur gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abgetrennt. Anschließend wurde in 50 ml halbkonzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert (3x 50 ml). Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösemittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das anfallende Produkt hatte eine Reinheit >95% (LC-MS) und wurde ohne weitere Aufreinigungsschritte umgesetzt. So wurden 890 mg (85% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.81$ min; MS (EIpos): $m/z = 287$ $[M+H]^+$.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.49 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.42 (d, 1H).

Beispiel 6A

3-Methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-4(3H)-on



- Unter einer Argonatmosphäre wurden 850 mg (2.97 mmol) Beispiel 5A in 15 ml abs. Dioxan gelöst. Es wurden 525 mg (5.35 mmol) Kaliumacetat, 194 mg (0.238 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 830 mg (3.7 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Dann wurde über

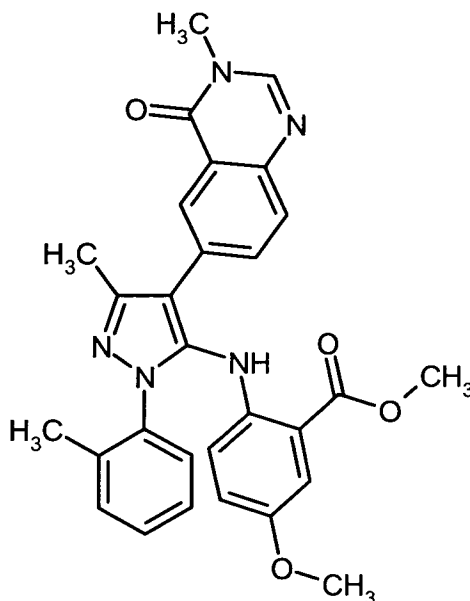
Nacht bei 130°C Ölbadtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde über Kieselgur filtriert. Nach dem Waschen des Kieselgurs mit Ethylacetat wurde das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mittels MPLC aufgereinigt (Analogix 40S: iso-Hexan/ Ethylacetat 1:1 -> 1:4). Es wurden 179 mg (21% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.95$ min; MS (EIpos): $m/z = 287$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.33 (s, 12H), 3.51 (s, 3H), 7.65 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.49 (d, 1H).

Beispiel 7A

- Methyl-5-methoxy-2-{{[3-methyl-4-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat
- 10



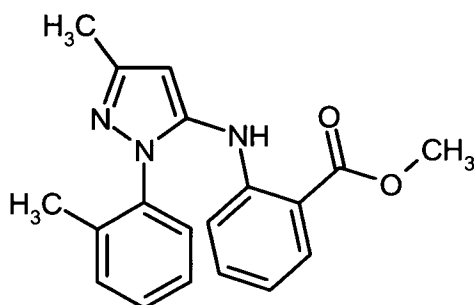
- Unter einer Argonatmosphäre wurden 100 mg (0.233 mmol) Methyl-2-{{[4-brom-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}-5-methoxybenzoat (beschrieben in WO 2005/112923, S. 18) und 100 mg (0.349 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.233 ml (0.466 mmol) 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung sowie 24 mg (0.021 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei 110°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 47 mg (39% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.
- 15
- 20

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.10$ min; MS (EIpos): $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.14 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

5 Beispiel 8A

Methyl-2-{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



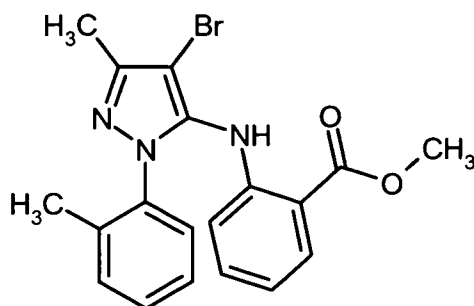
Unter einer Argonatmosphäre wurden 6.53 g (34.9 mmol) 3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-amin (beschrieben in WO 2004/050650, S. 30) in 100 ml abs. Toluol gelöst. Es wurde mit Argon gespült, mit 261 mg (1.16 mmol) Palladium(II)acetat und mit 1.25 g (2.33 mmol) Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (DPEphos) versetzt. Dann wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5.00 g (23.3 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester und 5.00 g (23.3 mmol) Cäsiumcarbonat zugesetzt und dann über Nacht bei 95°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und über Kieselgur filtriert. Es wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand per Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel: Cyclohexan/Ethylacetat = 7/3). Es wurden 7.37 g (98% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.34$ min; MS (EIpos): $m/z = 322$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.03 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.49 (mz, 1H), 7.83 (dd, 1H), 9.27 (s, 1H).

Beispiel 9A

Methyl-2-{[4-brom-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



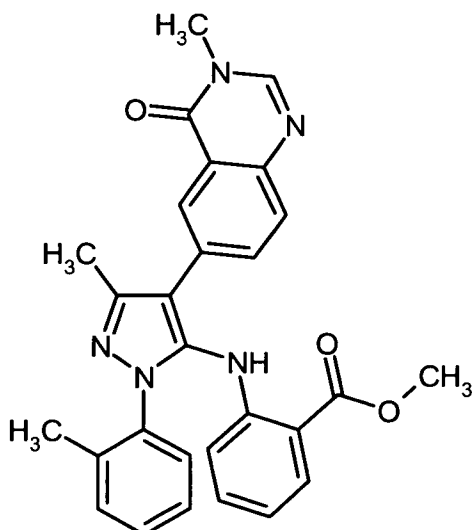
7.35 g (22.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A wurden in 150 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 3.27 g (11.5 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin versetzt. Nach 10-minütiger Reaktionszeit wurde mit 150 ml Dichlormethan verdünnt und mit je 150 ml Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 10%-iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Anschließend wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Es wurden 8.28 g (90% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.33$ min; MS (EIpos): $m/z = 400$ $[M]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.09 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H).

Beispiel 10A

Methyl-2-{[3-methyl-4-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



Unter einer Argonatmosphäre wurden 100 mg (0.250 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A und 134 mg (0.375 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.250 ml (0.500 mmol) 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung sowie 26 mg (0.022 mmol)

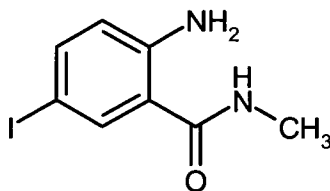
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei 110°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 110 mg (92% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.11$ min; MS (EIpos): $m/z = 480$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

Beispiel 11A

2-Amino-5-iod-N-methylbenzolcarboxamid



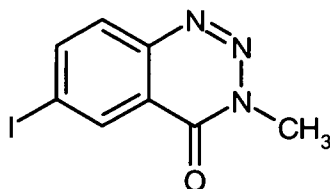
4.00 g (13.8 mmol) 6-Iod-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion [Venuti M. C. et al., *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2136-2145] und 1.30 g (13.8 mmol) Methanamin-Lösung (33-Gew % in Ethanol) wurden in 10 ml Ethanol gelöst. Dann wurde 1h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. So wurden 3.80 g (99% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.55$ min; MS (EIpos): $m/z = 277$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.70 (d, 3H), 6.50-6.60 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.28 (d, 1H).

Beispiel 12A

6-Iod-3-methyl-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on



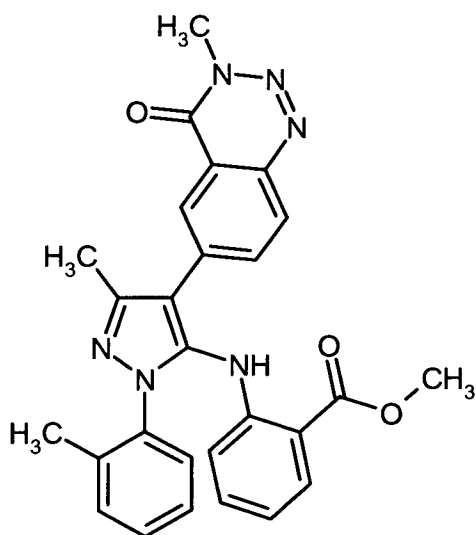
1.00 g (13.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A wurden in 10 ml 10%-iger Salzsäure suspendiert. Anschließend wurden unter Eiskühlung 274 mg (3.98 mmol) Natriumnitrit als Lösung in 5 ml Wasser addiert. Nach 30-minütiger Reaktionszeit wurde unter Eiskühlung mit 5 ml 10N
 5 Natronlauge basisch und dann mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. So wurden 996 mg (96% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.90$ min; MS (EIpos): $m/z = 288$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.93 (d, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H).

10 **Beispiel 13A**

Methyl-2-{-[3-methyl-4-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-6-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



Unter einer Argonatmosphäre wurden 980 mg (3.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A in
 15 20 ml abs. Dioxan gelöst. Es wurden 603 mg (6.14 mmol) Kaliumacetat, 223 mg (0.273 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 953 mg (3.76 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Dann wurde über Nacht bei 130°C Ölbadtemperatur gerührt. Es wurde nahezu kompletter Umsatz detektiert, allerdings konnte eine partielle Hydrolyse des Boronsäureesters zur Boronsäure festgestellt werden

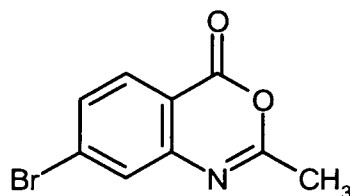
(LC-MS). Der Ansatz wurde über Kieselgur filtriert, dann wurde mit Ethylacetat gewaschen und die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingengt. Die so gewonnene Rohsubstanz wurde ohne weitere Aufarbeitung, wie im Folgenden beschrieben, umgesetzt. Dabei wurde für die Suzuki-Kupplung eine 50%-ige Reinheit an 3-Methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on angenommen.

253 mg (0.618 mmol, ca. 50%-ig) 3-Methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on und 165 mg (0.412 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A wurden in 5.5 ml Dimethylformamid gelöst. Anschließend wurde mit Argon gespült. Es wurden 0.412 ml (0.824 mmol) 2N Natriumcarbonat-Lösung und 43 mg (0.037 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) addiert. Das Gemisch wurde über Nacht bei 110°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 43 mg (17% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.23$ min; MS (EIpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$.

Beispiel 14A

7-Brom-2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

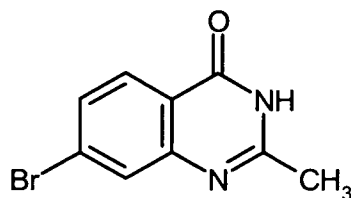


1500 mg (6.94 mmol) 2-Amino-4-brombenzoesäure [Lawson W. B. et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5918-5923] und 10 ml (106 mmol) Essigsäureanhydrid wurden 2h bei Rückflußtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach 2h wurde das auskristallisierte Produkt abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 1027 mg (62% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.40 (s, 3H), 7.76 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

Beispiel 15A

7-Brom-2-methylchinazolin-4(3H)-on



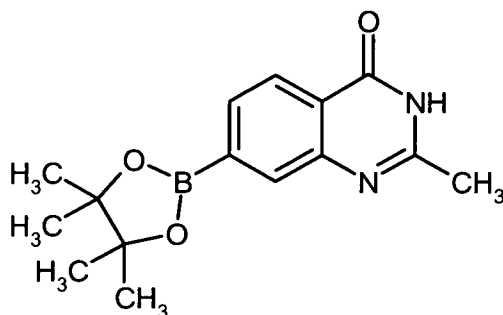
500 mg (2.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A und 6 ml (40.5 mmol) 26%-ige wässrige Ammoniak-Lösung wurden 2h bei 80 °C in einem geschlossenem Druckgefäß umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde der anfallende Feststoff abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 387 mg (78% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.23$ min; MS (EIpos): $m/z = 239$ $[M]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.35 (s, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 12.28 (s, 1H).

Beispiel 16A

10 2-Methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-4(3H)-on

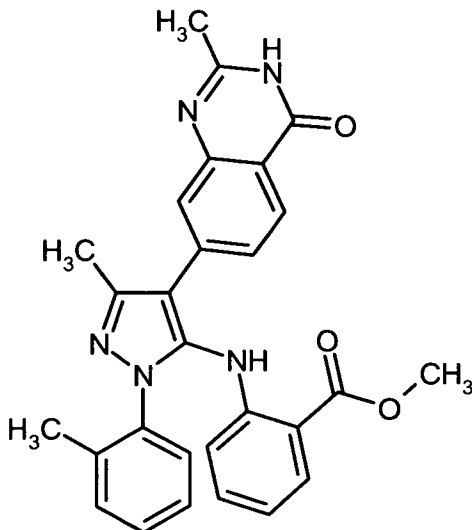


Unter einer Argonatmosphäre wurden 387 mg (1.62 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A in 15 ml abs. Dioxan gelöst. Es wurden 286 mg (2.91 mmol) Kaliumacetat, 106 mg (0.129 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 452 mg (1.78 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Dann wurde über Nacht bei 130°C Ölbadtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und über ein Bett aus Kieselgur und Kieselgel filtriert. Dann wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Die flüchtigen Komponenten wurden am Hochvakuum getrocknet. Es wurde 600 mg Rohmaterial erhalten. Das so gewonnene Material wurde ohne weitere Aufarbeitungsschritte eingesetzt. Für die nachfolgenden Umsetzungen wurde mit einem 70%-igen Gehalt an Zielverbindung ausgegangen.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.86$ min; MS (EIpos): $m/z = 287$ $[M+H]^+$.

Beispiel 17A

Methyl-2-{[3-methyl-4-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



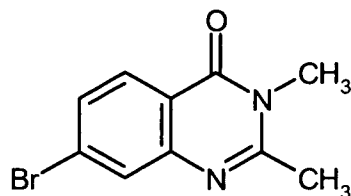
- 5 Unter einer Argonatmosphäre wurden 300 mg (0.749 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A und 459 mg (ca. 1.12 mmol, ca. 70%-ig) der Verbindung aus Beispiel 16A in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.749 ml (1.499 mmol) 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung sowie 78 mg (0.067 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei 110°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert
- 10 (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2x) und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 139 mg (39% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.03$ min; MS (EIpos): $m/z = 480$ $[M+H]^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.12 (sbr, 1H).

Beispiel 18A

7-Brom-2,3-dimethylchinazolin-4(3H)-on



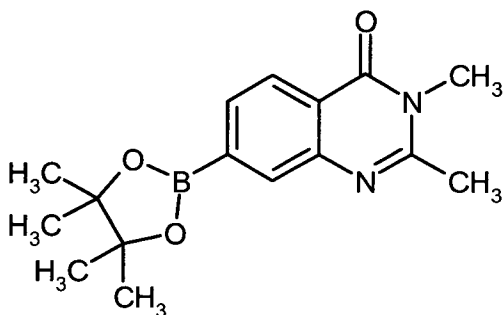
500 mg (2.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A und 0.310 ml (2.50 mmol) 33%-ige Methanamin-Lösung in Ethanol wurden über Nacht in einem geschlossenem Druckgefäß bei Raumtemperatur umgesetzt. Der anfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Ethanol
 5 gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 365 mg (58% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.82$ min; MS (EIpos): $m/z = 253[M]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.62 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

10 **Beispiel 19A**

2,3-Dimethyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-4(3H)-on,



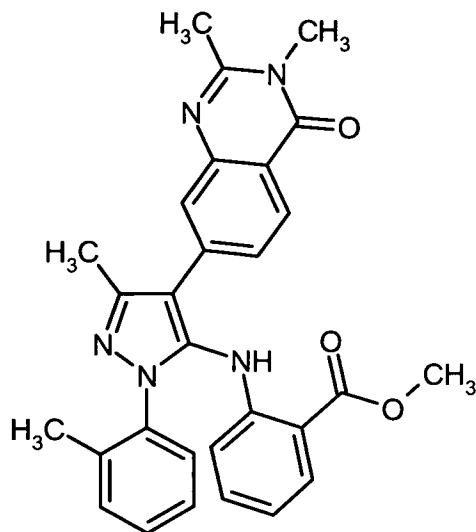
Unter einer Argonatmosphäre wurden 365 mg (1.44 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 15 ml abs. Dioxan gelöst. Es wurden 255 mg (2.60 mmol) Kaliumacetat, 94 mg (0.115 mmol)
 15 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 403 mg (1.59 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Dann wurde über Nacht bei 130°C Ölbadtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und über ein Bett aus Kieselgur und Kieselgel filtriert. Dann wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Die flüchtigen Komponenten wurden am Hochvakuum getrocknet. Es wurde 680 mg Rohmaterial
 20 erhalten. Das so gewonnene Material wurde ohne weitere Aufarbeitungsschritte eingesetzt. Für die nachfolgenden Umsetzungen wurde von einem 83%-igen Gehalt an kupplungsfähigem Startmaterial ausgegangen (bestehend aus der Zielverbindung und korrespondierender Boronsäure, welche durch partielle Verseifung entstanden ist).

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.96$ min; MS (EIpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$ (Zielverbindung).

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.40 min; MS (EIpos): m/z = 219 [M+H]⁺ (Boronsäure).

Beispiel 20A

5 Methyl-2-{{[4-(2,3-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-yl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



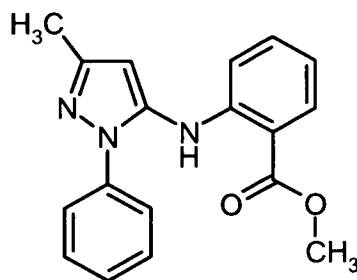
Unter einer Argonatmosphäre wurden 300 mg (0.749 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A und 482 mg (ca. 1.12 mmol, ca. 83%-ig) der Mischung aus Beispiel 16A in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.749 ml (1.499 mmol) 2N wässriger Natriumcarbonat-Lösung sowie 78 mg (0.067 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei 110°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2x) und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 186 mg (50% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.14$ min; MS (EIpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 7.16 (mz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.18 (s, 1H).

20 **Beispiel 21A**

Methyl-2-[(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]benzoat



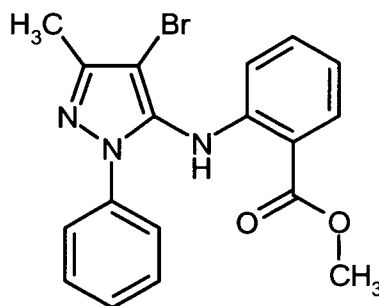
Unter einer Argonatmosphäre wurden 8.000 g (46.184 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-phenylpyrazol in 130 ml Toluol gelöst und mit 0.346 g (1.539 mmol) Palladium(II)acetat sowie 1.658 g (3.079 mmol) Bis-[2-diphenylphosphino)-phenyl]-ether versetzt. Das Gemisch wurde 5 min bei
 5 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 6.621 g (30.789 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester und 14.045 g (43.105 mmol) Cäsiumcarbonat addiert und der Ansatz über Nacht bei 95°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde über Kieselgel filtriert, der Nutschkuchen mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 20:80 → 90:10) gereinigt. Es wurden 9.36 g (66% d.
 10 Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.18$ min; MS (EIpos): $m/z = 308$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.25 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 9.38 (s, 1H).

Beispiel 22A

15 Methyl-2-[(4-brom-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]benzoat



9.370 g (30.486 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A wurden in 160 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 4.358 g (15.243 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin versetzt. Reaktionskontrolle mittels HPLC zeigte nach 20 min vollständigen
 20 Umsatz. Es wurde Dichlormethan addiert und die organische Phase mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10%-iger wässriger Natriumthiosulfat-Lösung

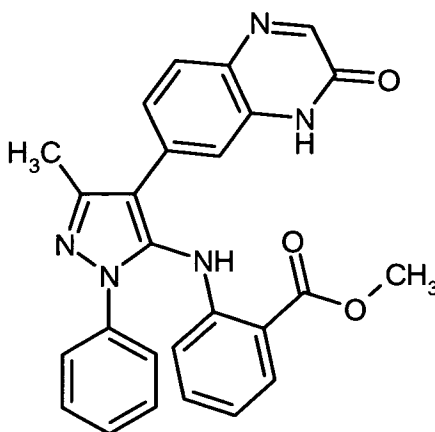
gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 11.441 g (96% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.32$ min; MS (EIpos): $m/z = 386$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.79 (t, 1H),
 5 7.26-7.37 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 9.14 (s, 1H).

Beispiel 23A

Methyl-2-{{[3-methyl-4-(3-oxo-3,4-dihydrochinoxalin-6-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



- 10 Unter einer Argonatmosphäre wurden 500 mg (2.22 mmol) 7-Bromchinoxalin-2(1H)-on [Lumma et al., *J. Med. Chem.* 1981, 24, 93] in 30 ml Dioxan gelöst. Dann wurden 654 mg (6.67 mmol) Kaliumacetat, 145 mg (0.178 mmol) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 620 mg (2.44 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 130°C Ölbadtemperatur
- 15 gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Kieselgur filtriert. Es wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingengt und im Hochvakuum getrocknet. So wurden 599 mg 7-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-on als Rohprodukt [ca. 75%-ig (LC-MS)] erhalten. Dieses wurde im folgenden ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 20 299 mg des so gewonnenen 7-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-ons wurden zusammen mit 283 mg (0.733 mmol) Beispiel 22A, 25 mg (0.088 mmol) Tricyclohexylphosphin, 34 mg (0.037 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium und 1.25 ml (1.25 mmol) 1M wässriger Kaliumphosphat-Lösung unter einer Argonatmosphäre in 5 ml Dioxan aufgenommen. Dann wurde über Nacht bei 100°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde der

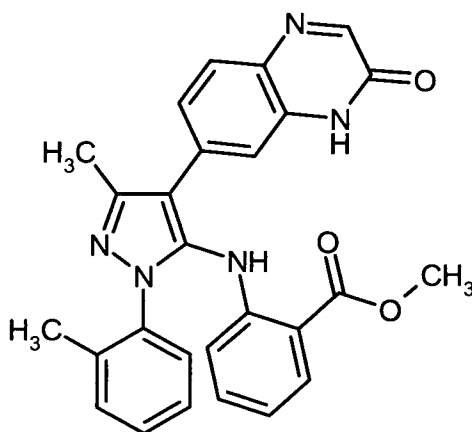
Ansatz über Kieselgur filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand per HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 20:80 → 90:10) gereinigt. Es wurden 212 mg (64% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

- 5 LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.07$ min; MS (EIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.42 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.63 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.61 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.34 (sbr, 1H).

Beispiel 24A

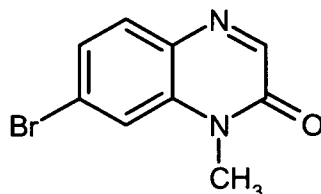
- 10 Methyl-2-{{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(3-oxo-3,4-dihydrochinoxalin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.14 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.63 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.23 (mz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.40 (s, 1H).

Beispiel 25A

5 7-Brom-1-methylchinoxalin-2(1H)-on



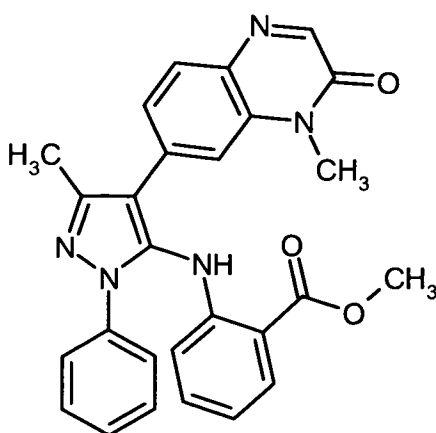
- 600 mg (2.67 mmol) 7-Bromchinoxalin-2(1H)-on [Lumma et al., *J. Med. Chem.* 1981, 24, 93] und 1.73 ml (3.47 mmol) Trimethylsilyldiazomethan wurden in 5.25 ml Methanol/Acetonitril/Dichlormethan (1/10/10) aufgenommen. Dann wurden 0.483 ml (3.47 mmol) Triethylamin addiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand per MPLC (Puriflash AnaLogix: 40M: Isohexan / Ethylacetat = 9 / 1 → Isohexan / Ethylacetat = 3 / 1) aufgereinigt. Es wurden neben 140 mg (22% d. Th.) 7-Brom-2-methoxychinoxalin auch 110 mg (17% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.80 min; MS (EIpos): m/z = 240 [M+H]⁺.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.59 (s, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

Beispiel 26A

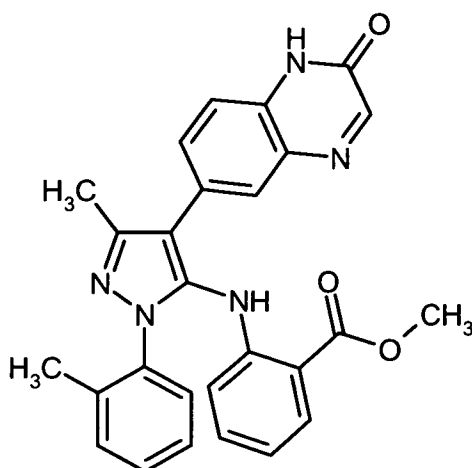
Methyl-2-{[3-methyl-4-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydrochinoxalin-6-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



- Unter einer Argonatmosphäre wurden 110 mg (0.46 mmol) Beispiel 25A in 8 ml Dioxan gelöst. Dann wurden 135 mg (1.38 mmol) Kaliumacetat, 30 mg (0.037 mmol) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 129 mg (0.506 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Das
- 5 Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 130°C Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Kieselgur filtriert. Es wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. So wurden 129 mg 1-Methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-on als Rohprodukt [ca. 90%-ig (LC-MS)] erhalten.
- 10 Dieses wurde im folgenden ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 127 mg des so gewonnenen 1-Methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-ons wurden zusammen mit 118 mg (0.444 mmol) Beispiel 22A, 10 mg (0.036 mmol) Tricyclohexylphosphin, 14 mg (0.015 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium und 0.503 ml (0.503 mmol) 1M Kaliumphosphat-Lösung unter einer Argonatmosphäre in 8 ml Dioxan
- 15 aufgenommen. Dann wurde über Nacht bei 100°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz über Kieselgur filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand per HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 20:80 → 90:10) gereinigt. Es wurden 20 mg (14% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.
- 20 LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.18$ min; MS (EIpos): $m/z = 480$ $[M+H]^+$.

Beispiel 27A

Methyl-2-{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



Unter einer Argonatmosphäre wurden 500 mg (2.22 mmol) 6-Bromchinoxalin-2(1H)-on [Lumma et al., *J. Med. Chem.* 1981, 24, 93] in 15 ml Dioxan gelöst. Dann wurden 392 mg (4.00 mmol) Kaliumacetat, 145 mg (0.178 mmol) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 620 mg (2.444 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 110°C Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Kieselgur filtriert. Es wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. So wurden 1013 mg 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-on als Rohprodukt [ca. 40%-ig (LC-MS)] erhalten. Dieses wurde im folgenden ohne weitere Reinigung umgesetzt.

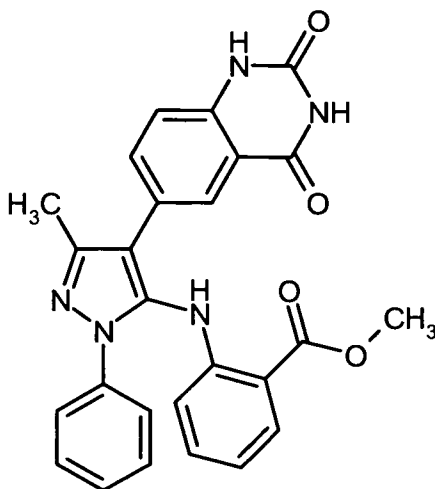
621 mg des so gewonnenen 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-ons wurden zusammen mit 300 mg (0.749 mmol) Beispiel 9A, 25 mg (0.090 mmol) Tricyclohexylphosphin, 34 mg (0.037 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium und 1.274 ml (1.274 mmol) 1M Kaliumphosphat-Lösung unter einer Argonatmosphäre in 10 ml Dioxan aufgenommen. Dann wurde über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz über Kieselgur filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand per HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 20:80 → 90:10) gereinigt. Es wurden 63 mg (18% d. Th., bezogen auf Beispiel 9A) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.26$ min; MS (EIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.44 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 7.14-7.35 (m, 5H), 7.39 (d, 1H), 7.65 (t, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 12.40 (sbr, 1H).

Beispiel 28A

Methyl-2-{[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-yl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



Unter einer Argonatmosphäre wurden 750 mg (3.11 mmol) 6-Bromchinazolin-2,4-(1H,3H)-dion [Feng et al., *J. Med. Chem.* 2007, 50, 2297] in 10 ml Dioxan gelöst. Dann wurden 550 mg (5.60 mmol) Kaliumacetat, 102 mg (0.124 mmol) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 790 mg (3.11 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 130°C Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Kieselgur filtriert. Es wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. So wurden 740 mg 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dion als Rohprodukt [ca. 30%-ig (LC-MS)] erhalten. Dieses wurde im folgenden ohne weitere Reinigung umgesetzt.

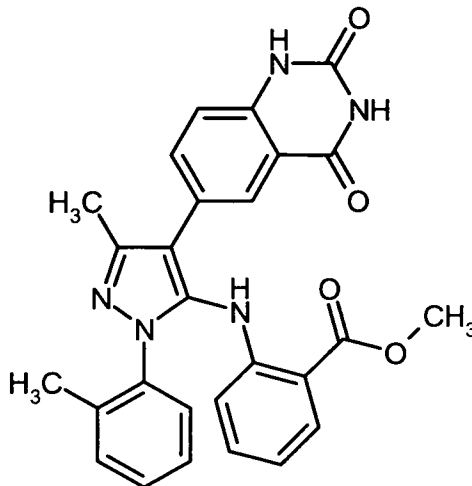
370 mg des so gewonnenen 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-ons wurden zusammen mit 397 mg (1.03 mmol) Beispiel 22A, 35 mg (0.123 mmol) Tricyclohexylphosphin, 47 mg (0.051 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium und 1.75 ml (1.75 mmol) 1M Kaliumphosphat-Lösung unter einer Argonatmosphäre in 10 ml Dioxan aufgenommen. Dann wurde über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz über Kieselgur filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand per HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 20:80 → 90:10) gereinigt. Es wurden 18 mg (4% d. Th., bezogen auf Beispiel 22A) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.10$ min; MS (EIpos): $m/z = 468$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.24 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.24 (s, 1H).

Beispiel 29A

Methyl-2-{-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-yl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



- 5 Unter einer Argonatmosphäre wurden 750 mg (3.11 mmol) 6-Bromchinazolin-2,4(1H,3H)-dion [Feng et al., *J. Med. Chem.* 2007, 50, 2297] in 10 ml Dioxan gelöst. Dann wurden 550 mg (5.60 mmol) Kaliumacetat, 102 mg (0.124 mmol) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethan-Komplex und 790 mg (3.11 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan addiert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 130°C
- 10 Ölbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Kieselgur filtriert. Es wurde mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. So wurden 740 mg 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dion als Rohprodukt [ca. 30%-ig (LC-MS)] erhalten. Dieses wurde im folgenden ohne weitere Reinigung
- 15 umgesetzt.

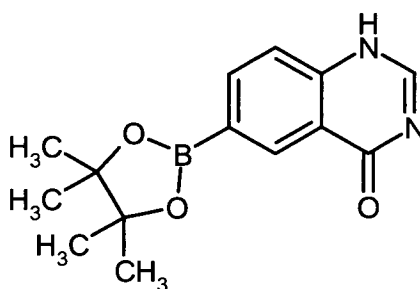
- 370 mg des so gewonnenen 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinoxalin-2(1H)-ons wurden zusammen mit 411 mg (1.03 mmol) Beispiel 9A, 35 mg (0.123 mmol) Tricyclohexylphosphin, 47 mg (0.051 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium und 1.75 ml (1.75 mmol) 1M Kaliumphosphat-Lösung unter einer Argonatmosphäre in 10 ml Dioxan
- 20 aufgenommen. Dann wurde über Nacht bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz über Kieselgur filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Ansatz wurde eingeeengt und der Rückstand per HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 20:80 → 90:10) gereinigt. Es wurden 26 mg (5% d. Th. bezogen auf Beispiel 9A) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.11$ min; MS (EIpos): $m/z = 482$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.40 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.24 (s, 1H).

5 Beispiel 30A

6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-4(1H)-on

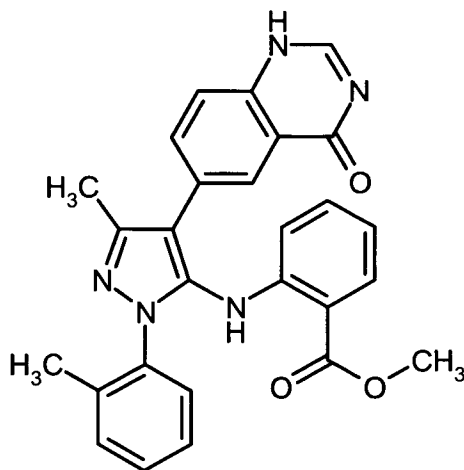


Unter einer Argonatmosphäre wurden 232 mg (0.253 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 170 mg (0.608 mmol) Tricyclohexylphosphin in 25 ml Dioxan gelöst. Es wurden 1.179 g (4.643 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 1000 mg (4.221 mmol) 6-Bromchinazolin-4(1H)-on sowie 621 mg (6.332 mmol) Kaliumacetat addiert und das Gemisch über Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.7676 mg des Rohprodukts (Reinheit 52% nach GC-MS) erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 8.60$ min; MS (EIpos): $m/z = 272$ $[M]^+$.

Beispiel 31A

Methyl-2-[[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(4-oxo-1,4-dihydrochinazolin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]benzoat



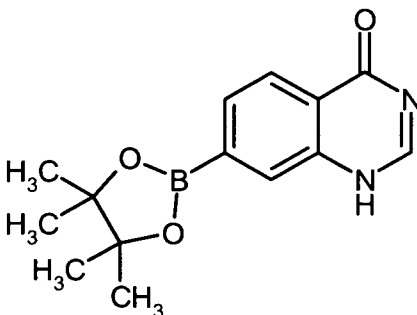
Es wurden 1.530 g des Rohprodukts aus Beispiel 30A mit 51 mg (0.056 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 37 mg (0.135 mmol) Tricyclohexylphosphin versetzt. Es wurde 5 mal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 3 ml Dioxan 450 mg (1.124 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A sowie 1.50 ml einer 1.27 M Kaliumphosphat-Lösung addiert. Es wurde über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser addiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 97.3 mg (19% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.03$ min; MS (EIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.44 (d, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.18 (d br, 1H).

15 **Beispiel 32A**

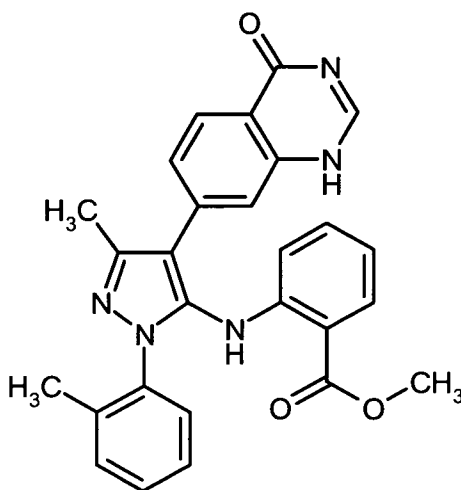
7-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-4(1H)-on



- Unter einer Argonatmosphäre wurden 232 mg (0.253 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 170 mg (0.608 mmol) Tricyclohexylphosphin in 25 ml Dioxan gelöst. Es wurden 1.179 g (4.643 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 1000 mg (4.221 mmol) 7-Bromchinazolin-4(1H)-on sowie 621 mg (6.332 mmol) Kaliumacetat addiert und das Gemisch über Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.370 mg des Rohprodukts (Reinheit 33% nach GC-MS) erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.
- 10 GC-MS (Methode 6): $R_t = 8.68$ min; MS (EIpos): $m/z = 272$ $[M]^+$.

Beispiel 33A

Methyl-2-{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(4-oxo-1,4-dihydrochinazolin-7-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



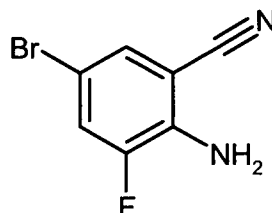
- 15 Es wurden 2.370 g des Rohprodukts aus Beispiel 32A mit 66 mg (0.072 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 48 mg (0.172 mmol) Tricyclohexylphosphin versetzt. Es wurde 5 mal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 4 ml Dioxan 575 mg (1.437 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69A sowie 1.92 ml einer 1.27 M Kaliumphosphat-Lösung addiert. Es wurde über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser addiert und
- 20 mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 79 mg (12% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.04$ min; MS (EIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 12.16 (s br, 1H).

Beispiel 34A

5 2-Amino-5-brom-3-fluorbenzonitril



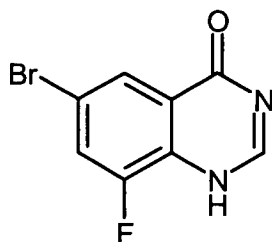
360 mg (2.645 mmol) 2-Amino-3-fluorbenzonitril [Darstellung siehe: P. A. Renhowe et al. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52 (2), 278-292.] wurden in 5 ml DMF gelöst und bei einer Temperatur zwischen -34°C und -23°C mit einer Lösung von 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin in 5 ml DMF
10 tropfenweise versetzt. Es wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 308 mg (54% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

15 GC-MS (Methode 6): R_t = 4.66 min; MS (EIpos): m/z = 214 $[\text{M}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 6.41 (s br, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H).

Beispiel 35A

6-Brom-8-fluorchinazolin-4(1H)-on



20 Es wurden 3 ml Ameisensäure und mit 350 μl Wasser sowie 100 mg konz. Schwefelsäure versetzt und auf 110°C erwärmt. 308 mg (1.432 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A wurde innerhalb einer Stunde portionsweise addiert. Nach dem Abkühlen wurde Eiswasser zugegeben und der

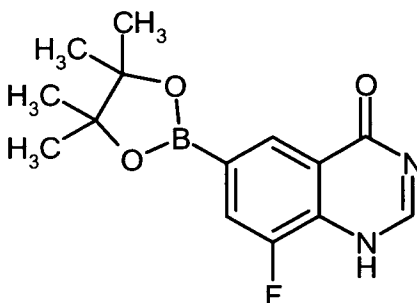
entstandene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 297 mg (85% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 7.42$ min; MS (EIpos): $m/z = 242$ $[M]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.03-8.05 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 12.64 (s br, 1H).

5 Beispiel 36A

8-Fluor-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chinazolin-4(1H)-on

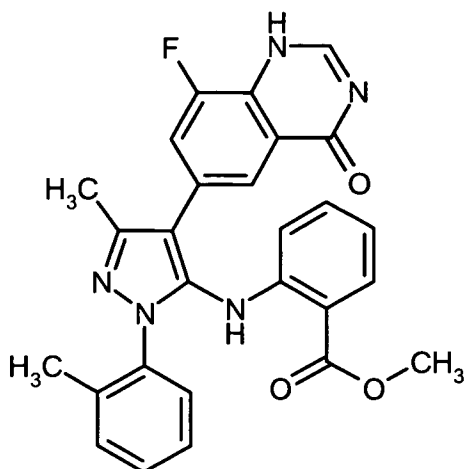


Unter einer Argonatmosphäre wurden 60 mg (0.065 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 44 mg (0.157 mmol) Tricyclohexylphosphin in 7 ml Dioxan gelöst. Es wurden 305 mg (1.199 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 265 mg (1.090 mmol) der Verbindung aus Beispiel 153A sowie 160 mg (1.636 mmol) Kaliumacetat addiert und das Gemisch über Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 851 mg des Rohprodukts (Reinheit 23% nach GC-MS) erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

GC-MS (Methode 6): $R_t = 8.88$ min; MS (EIpos): $m/z = 290$ $[M]^+$.

Beispiel 37A

Methyl-2-{[4-(8-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinazolin-6-yl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat

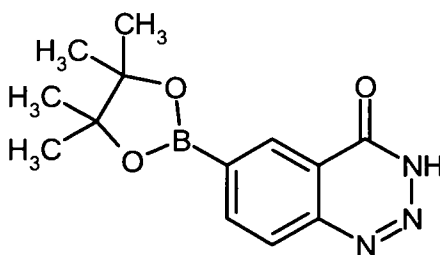


Es wurden 851 mg des Rohprodukts aus Beispiel 36A mit 40 mg (0.044 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und 29 mg (0.105 mmol) Tricyclohexylphosphin versetzt. Es wurde 5 mal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 3 ml Dioxan 350 mg (0.874 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A sowie 1.17 ml einer 1.27 M Kaliumphosphat-Lösung addiert. Es wurde 2 h bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser addiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 47 mg (11% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.18$ min; MS (EIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

Beispiel 38A

6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on



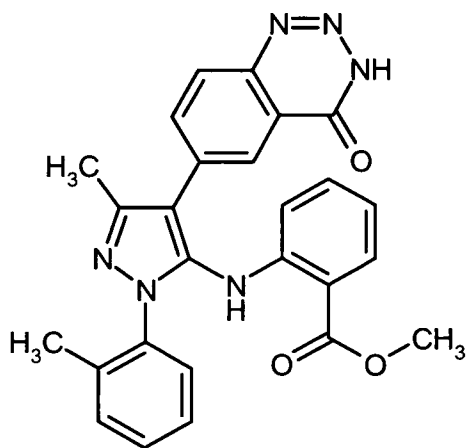
15 Unter einer Argonatmosphäre wurden 243 mg (0.265 mmol) Tris-(dibenzylidenacetone)-
dipalladium(0) und 179 mg (0.637 mmol) Tricyclohexylphosphin in 27 ml Dioxan gelöst. Es
wurden 1.236 g (4.866 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 1.000 g
(4.424 mmol) 6-Brom-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on sowie 651 mg (6.636 mmol) Kaliumacetat
addiert und das Gemisch über Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das
20 Reaktionsgemisch mit Dioxan versetzt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde am

Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2.950 g des Rohprodukts (Reinheit 19% nach LC-MS) erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.97$ min; MS (EIpos): $m/z = 274$ $[M+H]^+$.

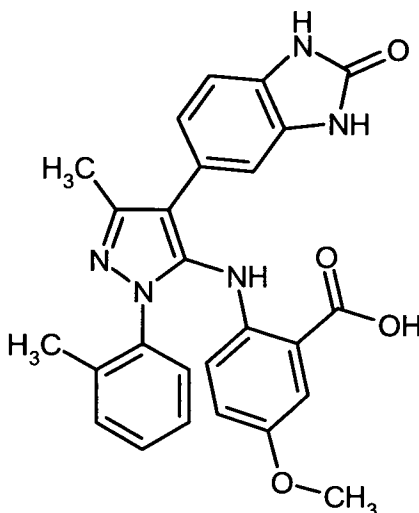
5 Beispiel 39A

Methyl-2-{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoat



Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

5-Methoxy-2-{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



5

20 mg (0.006 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A wurden in 1 ml Dioxan/Wasser (v/v = 3:1) gelöst und mit 65 µl 1N Natronlauge versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 9 mg (46% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

10

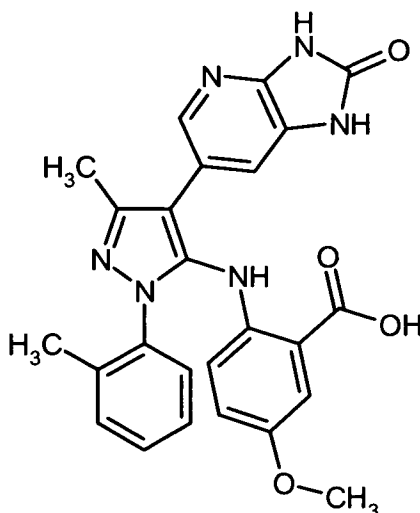
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.93$ min; MS (EIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.11 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 3H), 9.06 (sbr, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 13.05 (sbr, 1H).

Beispiel 2

5-Methoxy-2-{[3-methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



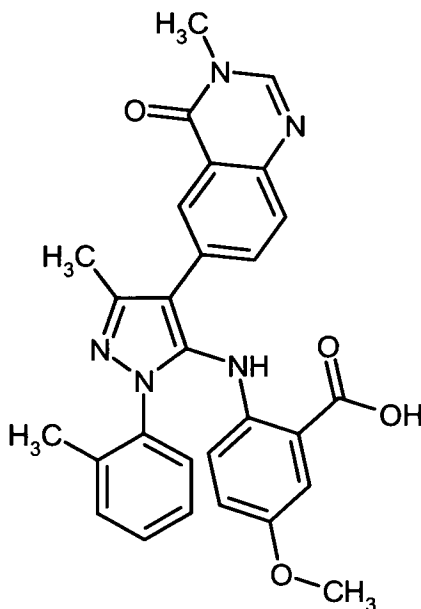
13 mg (0.006 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A wurden in 640 μ l Dioxan/Wasser (v/v = 3:1) gelöst und mit 40 μ l 1N Natronlauge versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die
5 vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 $\rightarrow$ 90:10) gereinigt. Es wurden 10 mg (79% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.42 min; MS (EIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.12 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 9.03 (sbr, 1H), 10.77 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 13.06 (sbr, 1H).

Beispiel 3

5-Methoxy-2-[[3-methyl-4-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure
15



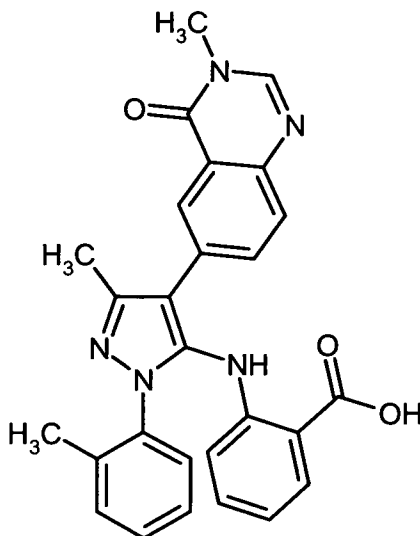
47 mg (0.092 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A wurden in 5 ml Dioxan/Wasser (v/v = 4/1) aufgenommen. Nach der Addition von 0.184 ml (0.184 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Dann wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Das ausfallende Produkt wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 43 mg (89% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.95$ min; MS (EIpos): $m/z = 496$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.13 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 13.09 (sbr, 1H).

Beispiel 4

2-{{[3-Methyl-4-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-6-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



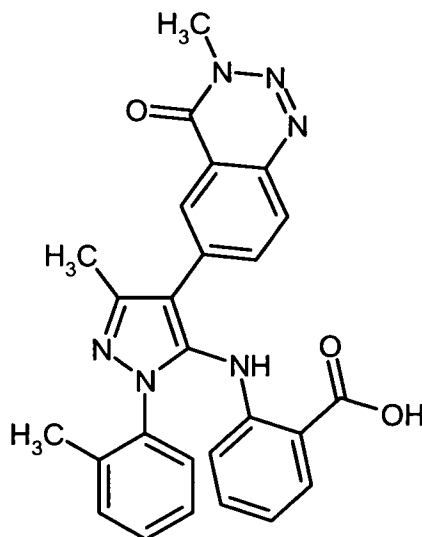
100 mg (0.209 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A wurden in 7.5 ml Dioxan/Wasser (v/v = 4/1) aufgenommen. Nach der Addition von 0.417 ml (0.417 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden am
 5 Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Dann wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Das ausfallende Produkt wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde nochmals mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 52 mg (53% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.97$ min; MS (EIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.18-7.39 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.98 (sbr, 1H).

Beispiel 5

15 2-[[3-Methyl-4-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-6-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]benzoessäure



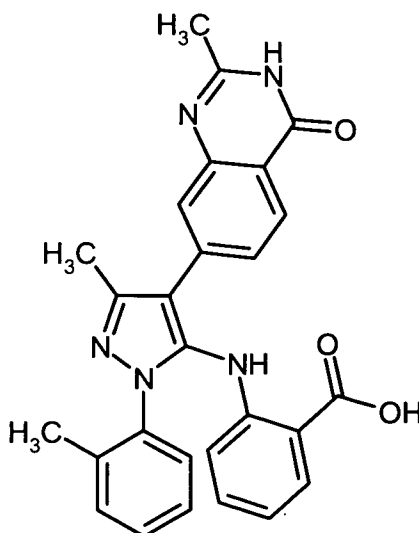
43 mg (0.089 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A wurden in 5 ml Dioxan/Wasser (v/v = 4/1) aufgenommen. Nach der Addition von 0.179 ml (0.179 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Dann wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Das ausfallende Produkt wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde nochmals mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 23 mg (51% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.21$ min; MS (EIpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.40 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 13.04 (sbr, 1H).

Beispiel 6

15 2-[[3-Methyl-4-(2-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-yl)-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino]benzoesäure



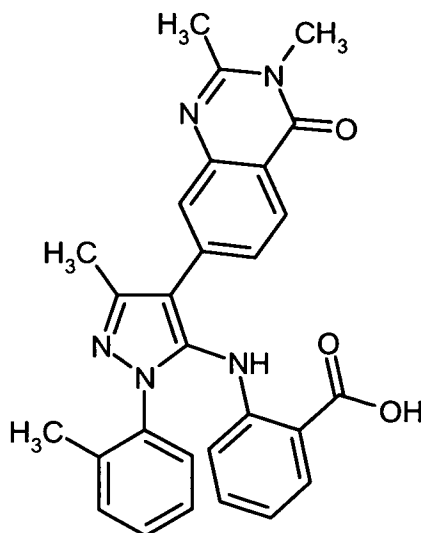
135 mg (0.282 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A wurden in einer Mischung aus 15 ml Dioxan und 4 ml Wasser aufgenommen. Nach der Addition von 0.563 ml (0.563 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden weitere 0.141 ml (0.141 mmol) 1N Natronlauge zugesetzt und 2h bei 80°C gerührt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert (3x) und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Dann wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 109 mg (83% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.93$ min; MS (EIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.14 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.14 (mz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 13.03 (sbr, 1H).

15 **Beispiel 7**

2-{[4-(2,3-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-yl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



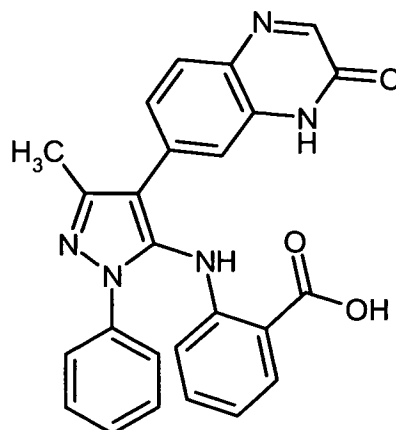
180 mg (0.365 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A wurden in einer Mischung aus 15 ml Dioxan und 5 ml Wasser aufgenommen. Nach der Addition von 0.729 ml (0.729 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Die ausfallende Zielverbindung wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und anschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 167 mg (95% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.00$ min; MS (EIpos): $m/z = 480$ $[M+H]^+$.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.14 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.13 (mz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 9.51 (s, 1H), 13.04 (sbr, 1H).

Beispiel 8

2-([3-Methyl-4-(3-oxo-3,4-dihydrochinolin-6-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino)benzoesäure



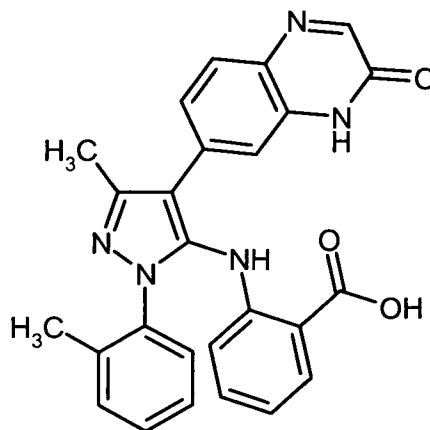
212 mg (0.470 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A wurden in 15 ml Dioxan aufgenommen. Nach der Addition von 4.70 ml (4.70 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Die ausfallende Zielverbindung wurde mit Ethylacetat extrahiert (2x) und die vereinigten organischen Phasen mit wenig Wasser gewaschen. Nach der Abtrennung der flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer wurde abschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 69 mg (33% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.96$ min; MS (EIpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.42 (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.64 (sbr, 1H), 12.41 (s, 1H), 13.05 (sbr, 1H).

Beispiel 9

2-{{[3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(3-oxo-3,4-dihydrochinoxalin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



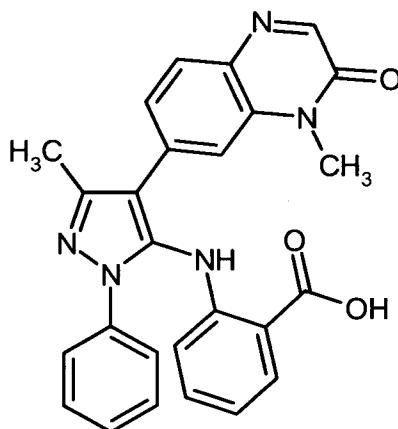
86 mg (0.185 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A wurden in 15 ml Dioxan aufgenommen. Nach der Addition von 1.85 ml (1.85 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Die ausfallende Zielverbindung wurde mit Ethylacetat extrahiert (2x) und die vereinigten organischen Phasen mit wenig Wasser gewaschen. Nach der Abtrennung der flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer wurde abschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 54 mg (57% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.96$ min; MS (EIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.13 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.23 (mz, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 7.69 (mz, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 13.02 (sbr, 1H).

5 Beispiel 10

2-{[3-Methyl-4-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydrochinoxalin-6-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



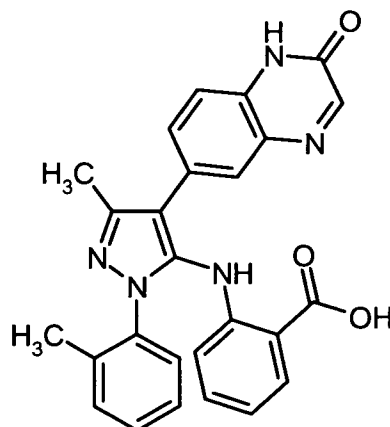
- 20 mg (0.042 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A wurden in 4 ml Dioxan aufgenommen.
- 10 Nach der Addition von 1.85 ml (1.85 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über 48 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Die ausfallende Zielverbindung wurde mit Ethylacetat extrahiert (2x) und die vereinigten organischen Phasen mit wenig Wasser gewaschen. Nach der Abtrennung der flüchtigen
- 15 Komponenten am Rotationsverdampfer wurde abschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 21 mg (98% d. Th.) der Zielverbindung in 91 %-iger Reinheit (LC-MS) erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.03$ min; MS (EIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

- ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.20 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.24 (mz, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (s, 1H),
- 20 7.67 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.53 (sbr, 1H), 13.06 (sbr, 1H).

Beispiel 11

2-{[3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



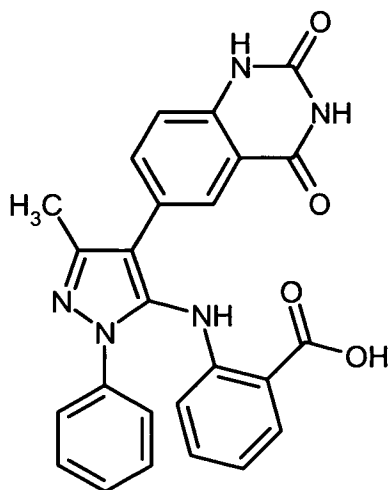
80 mg (0.172 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A wurden in 5.5 ml Dioxan aufgenommen. Nach der Addition von 0.430 ml (0.430 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Die ausfallende Zielverbindung wurde mit Ethylacetat extrahiert (2x) und die vereinigten organischen Phasen mit wenig Wasser gewaschen. Nach der Abtrennung der flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer wurde abschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 77 mg (94% d. Th.) der Zielverbindung in 94 %-iger Reinheit (LC-MS) erhalten.

10 LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.94$ min; MS (EIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.18-7.33 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.40 (sbr, 1H), 13.00 (sbr, 1H).

Beispiel 12

15 2-{[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-yl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



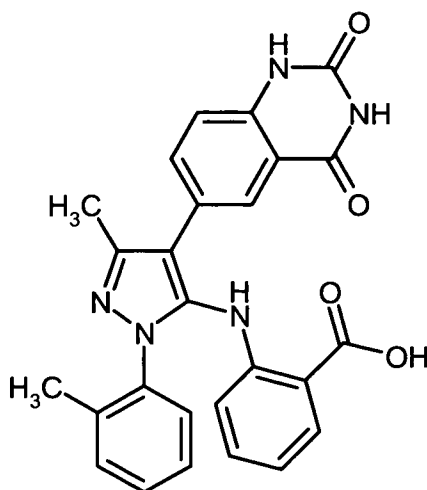
18 mg (0.039 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A wurden in 1.2 ml Dioxan/Wasser (5/1) aufgenommen. Nach der Addition von 0.077 ml (0.077 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Verseifung war unvollständig, daher wurde
 5 nochmals bei 60°C über Nacht umgesetzt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Die ausfallende Zielverbindung wurde durch Filtration isoliert und mit ein wenig Wasser gewaschen. Nach der Abtrennung der flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer wurde abschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 16 mg (92%
 10 d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.88$ min; MS (EIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 12.99 (sbr, 1H).

15 **Beispiel 13**

2-({[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-yl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoessäure



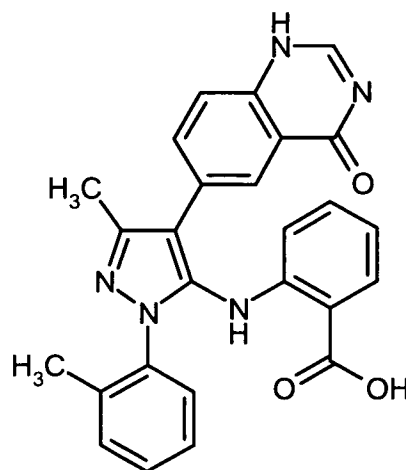
26 mg (0.054 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A wurden in 1.2 ml Dioxan/Wasser (5/1) aufgenommen. Nach der Addition von 0.108 ml (0.108 mmol) 1N Natronlauge wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Verseifung war unvollständig, daher wurde
 5 nochmals bei 60°C über Nacht umgesetzt. Dann wurden die flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer weitestgehend abgetrennt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure schwach angesäuert. Die ausfallende Zielverbindung wurde durch Filtration isoliert und mit ein wenig Wasser gewaschen. Nach der Abtrennung der flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer wurde abschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 15 mg (53%
 10 d. Th.) der Zielverbindung in 90%-iger Reinheit (LC-MS) erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.89$ min; MS (EIpos): $m/z = 468$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.13 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.39 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 12.94 (sbr, 1H).

15 **Beispiel 14**

2-{[3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(4-oxo-1,4-dihydrochinazolin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure



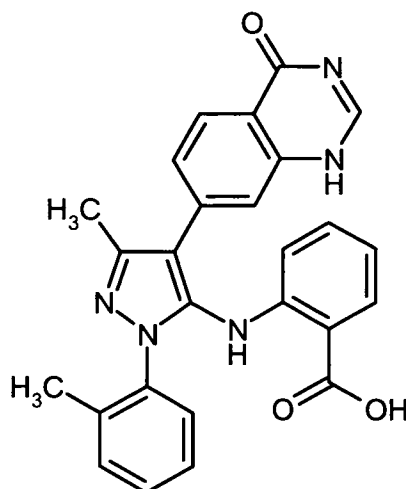
67 mg (0.144 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A wurden in 4 ml Dioxan/Wasser (v/v = 3:1) gelöst und mit 290 µl 1N Natronlauge versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1N Salzsäure angesäuert. Das Gemisch wurde
 5 mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 66 mg (98% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.91$ min; MS (EIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.18 (d br, 1H), 12.99 (s br, 1H).

Beispiel 15

2-{[3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(4-oxo-1,4-dihydrochinazolin-7-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure
 15



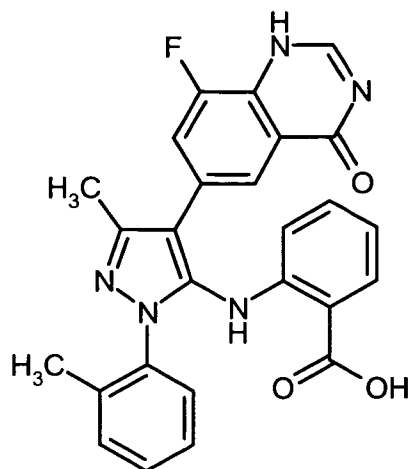
72 mg (0.155 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A wurden in 4 ml Dioxan/Wasser (v/v = 3:1) gelöst und mit 310 μ l 1N Natronlauge versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1N Salzsäure angesäuert. Das Gemisch wurde
 5 mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 71 mg (100% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 10): R_t = 0.91 min; MS (EIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.66-7.68 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 2H), 9.51 (s, 1H), 12.16 (s br, 1H), 13.03 (s br, 1H).

Beispiel 16

2-{{[4-(8-Fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinazolin-6-yl)-3-methyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]amino}benzoesäure
 15



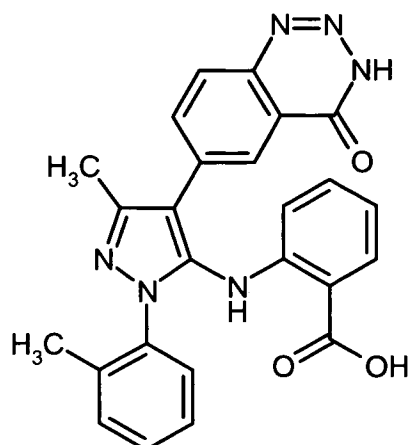
45 mg (0.093 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A wurden in 9 ml Dioxan/Wasser (v/v = 3:1) gelöst und mit 190 µl 1N Natronlauge versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1N Salzsäure angesäuert. Das Gemisch wurde
5 mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 29 mg (66% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.94$ min; MS (EIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.40 (d, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.51 (s br, 1H), 12.41 (d br, 1H), 13.03 (s br, 1H).

Beispiel 17

15 2-([3-Methyl-1-(2-methylphenyl)-4-(4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]amino)benzoesäure



78 mg (0.166 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A wurden in 3 ml Dioxan/Wasser (v/v = 3:1) gelöst und mit 330 µl 1N Natronlauge versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 1N Salzsäure angesäuert. Das Gemisch wurde
5 mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/ Wasser, Gradient 10:90 → 90:10) gereinigt. Es wurden 39 mg (51% d. Th.) der Zielverbindung erhalten.

10 LC-MS (Methode 10): $R_t = 0.98$ min; MS (EIpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.40 (d, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 9.65 (s br, 1H), 13.06 (s br, 1H), 14.86 (s, 1H).

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Abkürzungen:

EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	Fötales Kälberserum
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure
SmGM	Smooth Muscle Cell Growth Media
Tris-HCl	2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol-Hydrochlorid
UtSMC	Uterine Smooth Muscle Cells

5

B-1. Indirekte Bestimmung des Adenosin-Antagonismus über Genexpression

10 Zellen der permanenten Linie CHO K1 (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit einem Reporterkonstrukt (CRE-Luciferase) und der cDNA für die Adenosin-Rezeptorsubtypen A2a oder A2b transfiziert. A2a- bzw. A2b-Rezeptoren sind über Gas-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Durch Rezeptoraktivierung wird die Adenylatcyclase aktiviert und damit das cAMP-Level in der Zelle erhöht. Über das Reporterkonstrukt, einem cAMP-abhängigen Promotor, ist die Änderung des cAMP-Levels an die Luciferase-Expression gekoppelt.

15 Für die Bestimmung von Adenosin-Antagonismus am Adenosin-Rezeptorsubtyp A1 werden ebenfalls CHO K1-Zellen stabil transfiziert, diesmal allerdings mit einem Ca^{2+} -sensitiven Reporterkonstrukt (NFAT-TA-Luc; Clontech) und einem A1-Ga16 Fusionskonstrukt. Diese Rezeptorchimäre ist im Gegensatz zum nativen A1-Rezeptor (Gai-Kopplung) an die Phospholipase C gekoppelt. Die Luciferase wird hier in Abhängigkeit von der cytosolischen Ca^{2+} -Konzentration exprimiert.

20 Die permanenten Zelllinien werden in DMEM/F12 (Cat.-No BE04-687Q; BioWhittaker) mit 10% FCS (Fetales Kälberserum) und diversen Zusätzen (20 ml/Liter 1M HEPES (Cat.-No 15630; Gibco), 20 ml/Liter GlutaMAX (Cat.-No 35050-038, Gibco), 14 ml/Liter MEM Natriumpyruvat (Cat.-No 11360-039; Gibco), 10 ml/Liter PenStrep (Cat.-No 15070-063; Gibco)) bei 37°C unter 5% Kohlendioxid kultiviert und zweimal pro Woche gesplittet.

25 Für die Testung im 384- bzw. 96-well Plattenformat werden die Zellen mit 2000 bzw. 5000 Zellen/Well in 25 bzw. 50 µl/Well Aussaatmedium ausgesät und bis zur Substanztestung bei 37°C

- unter 5% Kohlendioxid kultiviert. Die A2a- und A2b-Zellen werden 24 h vor der Substanztestung in Medium mit Zusätzen und 5% FCS ausgesät, wobei für die A2a-Zellen als Basismedium DMEM/F12 und für die A2b-Zellen OptiMEM (Cat.-No 31985-047; Gibco) verwendet wird. Die A1-Gα16-Zellen werden 48 h vor Substanztestung in OptiMEM mit 2.5% dialysiertem bzw.
- 5 Aktivkohle-behandeltem FCS und Zusätzen ausgesät. Die Substanzen werden in einer Endkonzentration von 1×10^{-5} M bis 1×10^{-11} M zu den Testkulturen pipettiert, wobei der DMSO-Gehalt auf den Zellen 0.5% nicht überschreitet. Als Agonist wird für die A2a- und A2b-Zellen NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin) in einer Endkonzentration von 30 nM, was etwa der EC_{50} -Konzentration entspricht, eingesetzt. Für die A1-Gα16-Zellen wird 25 nM CPA (N6-
- 10 cyclopentyl-adenosine) als Agonist eingesetzt, was etwa der EC_{75} -Konzentration entspricht. Nach der Substanzzugabe werden die Zellplatten 3-4 h bei 37°C unter 5% Kohlendioxid inkubiert. Anschließend werden die Zellen direkt vor der Messung mit 25 µl einer Lösung, bestehend zu 50% aus Lyse-Reagenz (30 mM Dinatriumhydrogenphosphat, 10% Glycerin, 3% Triton X-100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7.8) und zu 50% aus Luciferase-Substrat-Lösung (2.5 mM
- 15 ATP, 0.5 mM Luciferin, 0.1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1.35 mM Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7.8) versetzt. Die Luciferase-Aktivität wird mit einem Lumineszenz-Reader detektiert. Bestimmt werden die IC_{50} -Werte, d.h. die Konzentration, bei denen die Luciferase-Antwort, hervorgerufen durch den jeweiligen Agonisten zu 50% inhibiert wird. Als Referenz-Antagonist wird für die A2a- und A2b-Zellen ZM241385 und für die A1-Gα16-Zellen DPCPX (1,3-dipropyl-
- 20 8-cyclopentylxanthine) verwendet.

Beispiel Nr.	IC50 A1 [nM]
1	261
3	2.4

Alternative Versuchsdurchführung

- Die permanenten Zelllinien werden in DMEM/F12-Glutamax (Cat.-No 31331-028; Gibco) mit 10% FCS (Fetales Kälberserum) und diversen Zusätzen (10 ml/Liter 1M HEPES (Cat.-No 15630; Gibco), 14 ml/Liter MEM Natriumpyruvat (Cat.-No 11360-039; Gibco) bei 37°C unter 5%
- 25 Kohlendioxid kultiviert und zweimal pro Woche gesplittet.

Für die Testung im 384- bzw. 96-well Plattenformat werden die Zellen mit 2000 bzw. 5000 Zellen/Well in 25 bzw. 50 µl/Well Testmedium (OptiMEM-Glutamax mit 2.5% Aktivkohle-behandeltem FCS, Hyclone) ausgesät und bis zur Substanztestung bei 37°C unter 5%

Kohlendioxid kultiviert. Die A2a- und A2b-Zellen werden 24 h vor der Substanztestung in OptiMEM mit 2.5% Aktivkohle-behandeltem FCS (Hyclone) ausgesät. Die A1-Gα16-Zellen werden 48 h vor Substanztestung in OptiMEM-Glutamax mit 2.5% Aktivkohle-behandeltem FCS und Zusätzen ausgesät. Die Substanzen werden in einer Endkonzentration von 1×10^{-5} M bis 1×10^{-11} M zu den Testkulturen pipettiert, wobei der DMSO-Gehalt auf den Zellen 0.5% nicht überschreitet. Als Agonist wird für die A2a- und A2b-Zellen NECA (5-N-Ethyl-carbox-amido-adenosin) in einer Endkonzentration von 30 nM, was etwa der EC₅₀-Konzentration entspricht, eingesetzt. Für die A1-Gα16-Zellen wird 25 nM CPA (N6-cyclopentyl-adenosine) als Agonist eingesetzt, was etwa der EC₇₅-Konzentration entspricht. Nach der Substanzzugabe werden die Zellplatten 3-4 h bei 37°C unter 5% Kohlendioxid inkubiert. Anschließend werden die Zellen direkt vor der Messung mit 50 µl einer Lösung, bestehend zu 50% aus Lyse-Reagenz (Tritonpuffer, PAA Cat.No T21-160) und zu 50% aus Luciferase-Substrat-Lösung (2.5 mM ATP, 0.5 mM Luciferin, 0.1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1.35 mM Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7.8) versetzt. Die Luciferase-Aktivität wird mit einem Lumineszenz-Reader detektiert. Bestimmt werden die IC₅₀-Werte, d.h. die Konzentration, bei denen die Luciferase-Antwort, hervorgerufen durch den jeweiligen Agonisten zu 50% inhibiert wird. Die Berechnung der IC₅₀-Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02). Als Referenz-Antagonist wird für die A2a- und A2b-Zellen ZM241385 und für die A1-Gα16-Zellen DPCPX (1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine) verwendet.

Beispiel Nr.	IC50 A1 [nM]	IC50 A2a [nM]	IC50 A2b [nM]
6	1.4	>10000	>10000
11	4047	>10000	>10000
14	1.0	>10000	>10000
17	1.1	>10000	>10000

20

B-2. Bindungsstudien an Membranpräparationen von Zellen mit Adenosin A1 Rezeptoren

Zur Herstellung von Zellmembranen mit humanen Adenosin A1 – Rezeptoren, wurden A1-Rezeptor stabil überexprimierenden CHO Zellen (siehe B1) lysiert und anschließend differentiell zentrifugiert. Nach der Lyse in Bindungspuffer ((50 mM Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan / 1 N Salzsäure, 5 mM Magnesiumchlorid, pH 7,4 mit einem Ultra Turrax (Jahnke&Kunkel, Ika-Werk), wird das Homogenat mit 1000g bei 4°C für 10 min abzentrifugiert. Das resultierende Sediment

25

wird verworfen und der Überstand wird mit 20000g bei 4°C für 30 min zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Sediment in Bindungspuffer resuspendiert und bis zum Bindungsversuch bei – 70°C gelagert.

- Für den Bindungsversuch werden 1 nM ³H-DPCPX (1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine) (4.44 TBq/mmol, PerkinElmer) 60 Minuten lang mit 30 - 300 µg / ml humanen Zellmembranen in Bindungspuffer versetzt mit 0.2 Units / ml Adenosin Deaminase (Sigma) (Testgesamtvolumen 0,2 ml) in Gegenwart der Testsubstanzen bei 30°C in 96-Loch Filterplatten (FC/B Glasfaser, Multiscreen Millipore) inkubiert. Nach Beendigung der Inkubation durch Absaugen der nichtgebundenen Radioaktivität, werden die Platten mit Bindungspuffer versetzt mit 0.1 % Rinderserumalbumin gewaschen und anschließend bei 40°C über Nacht getrocknet. Danach wird Flüssigkeitsszintillator (Ultima Gold, PerkinElmer) hinzugefügt und die auf den Platten verbliebenen Radioaktivität in Flüssigkeitsszintillationszähler (Microbeta, Wallac) gemessen. Die nicht-spezifische Bindung wird als Radioaktivität in Gegenwart von 1 µM DPCPX (Sigma) definiert und beträgt in der Regel < 25 % der gebundenen Gesamtradioaktivität. Die Bindungsdaten (IC₅₀ und Dissoziationskonstante K_i) werden mittels des Programmes GraphPad Prism Version 4.0 bestimmt.

B-3. In vivo-Test zum Nachweis der kardiovaskulären Wirkung: Blutdruckmessung an narkotisierten Ratten

- Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach der Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Lösungen entweder oral mittels Schlundsonde oder über die Femoralvene intravenös verabreicht (Stasch et al. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 344-355).

B-4. In vivo-Test zum Nachweis der kardiovaskulären Wirkung: Blutdruckmessungen an wachen spontan hypertensiven Ratten

Für die im Folgenden beschriebene Blutdruckmessung an wachen Ratten wird ein im Handel erhältliches Telemetriesystem der Firma DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA eingesetzt.

- Das System besteht aus 3 Hauptkomponenten:

1. Implantierbare Sender (Physiotel® Telemetrietransmitter)
2. Empfänger (Physiotel® Receiver), die über einen Multiplexer (DSI Data Exchange Matrix) mit einem

3. Datenakquisitionscomputer verbunden sind.

Die Telemetrieanlage ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung von Blutdruck Herzfrequenz und Körperbewegung an wachen Tieren in ihrem gewohnten Lebensraum.

Tiermaterial

- 5 Die Untersuchungen werden an ausgewachsenen weiblichen spontan hypertensiven Ratten (SHR Okamoto) mit einem Körpergewicht von >200 g durchgeführt. SHR/NCrI von Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 aus männlichen Wistar Kyoto Ratten mit stark erhöhtem Blutdruck und weiblichen mit leicht erhöhtem Blutdruck gekreuzt und in der F13 an die U.S. National Institutes of Health abgegeben.
- 10 Die Versuchstiere werden nach Senderimplantation einzeln in Makrolon - Käfigen Typ 3 gehalten. Sie haben freien Zugang zu Standardfutter und Wasser.

Der Tag – Nacht – Rhythmus im Versuchslabor wird per Raumbeleuchtung um 6:00 Uhr morgens und um 19:00 Uhr abends gewechselt.

Senderimplantation

- 15 Die eingesetzten Telemetriesender TA11 PA – C40 werden den Versuchstieren mindestens 14 Tage vor dem ersten Versuchseinsatz unter aseptischen Bedingungen chirurgisch implantiert. Die so instrumentierten Tiere sind nach Abheilen der Wunde und Einwachsen des Implantats wiederholt einsetzbar.

- 20 Zur Implantation werden die nüchternen Tiere mit Pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50mg/kg i.p.) narkotisiert und an der Bauchseite weiträumig rasiert und desinfiziert. Nach Eröffnung des Bauchraumes entlang der Linea alba wird der flüssigkeitsgefüllte Meßkatheter des Systems oberhalb der Bifurcation nach cranial in die Aorta descendens eingesetzt und mit Gewebekleber (VetBonD TM, 3M) befestigt. Das Sendergehäuse wird intraperitoneal an der Bauchwandmuskulatur fixiert und die Wunde wird schichtweise verschlossen.

- 25 Postoperativ wird zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikum verabreicht (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.)

Substanzen und Lösungen

Wenn nicht anders beschrieben werden die zu untersuchenden Substanzen jeweils einer Gruppe von Tieren (n = 6) per Schlundsonde oral verabreicht. Entsprechend einem Applikationsvolumen

von 5 ml/kg Körpergewicht werden die Testsubstanzen in geeigneten Lösungsmittelgemischen gelöst oder in 0,5% iger Tylose suspendiert.

Eine Lösungsmittel-behandelte Gruppe von Tieren wird als Kontrolle eingesetzt.

Versuchsablauf

- 5 Die vorhandene Telemetrie-Meßeinrichtung ist für 24 Tiere konfiguriert. Jeder Versuch wird unter einer Versuchsnummer registriert (VJahr Monat Tag).

Den in der Anlage lebenden instrumentierten Ratten ist jeweils eine eigene Empfangsantenne zugeordnet (1010 Receiver, DSI).

- 10 Die implantierten Sender sind über einen eingebauten Magnetschalter von außen aktivierbar. Sie werden bei Versuchsvorlauf auf Sendung geschaltet. Die ausgestrahlten Signale können durch ein Datenakquisitionssystem (Dataquest TM A.R.T. for WINDOWS, DSI) online erfasst und entsprechend aufgearbeitet werden. Die Ablage der Daten erfolgt jeweils in einem hierfür eröffneten Ordner der die Versuchsnummer trägt.

Im Standartablauf werden über je 10 Sekunden Dauer gemessen

- 15
- Systolischer Blutdruck (SBP)
 - Diastolischer Blutdruck (DBP)
 - Arterieller Mitteldruck (MAP)
 - Herzfrequenz (HR)
 - Aktivität (ACT)
- 20 Die Messwerterfassung wird rechnergesteuert in 5 Minuten Abständen wiederholt. Die als Absolutwert erhobenen Quelldaten werden im Diagramm mit dem aktuell gemessenen Barometerdruck (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) korrigiert und in Einzeldaten abgelegt. Weitere technische Details sind der umfangreichen Dokumentation der Herstellerfirma (DSI) zu entnehmen.
- 25 Wenn nicht anders beschrieben erfolgt die Verabreichung der Prüfsubstanzen am Versuchstag um 9.00 Uhr. Im Anschluss an die Applikation werden die oben beschriebenen Parameter 24 Stunden gemessen.

Auswertung

Nach Versuchsende werden die erhobenen Einzeldaten mit der Analysis-Software (DATAQUESTTM A. R.T. TM ANALYSIS) sortiert. Als Leerwert werden hier 2 Stunden vor Applikation angenommen, so dass der selectierte Datensatz den Zeitraum von 7:00 Uhr am Versuchstag bis 9:00 Uhr am Folgetag umfasst.

- 5 Die Daten werden über eine voreinstellbare Zeit durch Mittelwertbestimmung geglättet (15 Minuten Average) und als Textdatei auf einen Datenträger übertragen. Die so vorsortierten und komprimierten Messwerte werden in Excel-Vorlagen übertragen und tabellarisch dargestellt. Die Ablage der erhobenen Daten erfolgt pro Versuchstag in einem eigenen Ordner, der die Versuchsnummer trägt. Ergebnisse und Versuchsprotokolle werden in Papierform nach Nummern
10 sortiert in Ordnern abgelegt.

B-5. In vivo-Test zum Nachweis der kardiovaskulären Wirkung: Diurese-Untersuchungen an wachen Ratten in Stoffwechselkäfigen

- Wistar-Ratten (200-400 g Körpergewicht) werden mit freiem Zugang zu Futter (Altromin) und Trinkwasser gehalten. Während des Versuchs werden die Tiere für 4 Stunden einzeln in für Ratten
15 dieser Gewichtsklasse geeigneten Stoffwechselkäfigen (Fa. Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg) mit freiem Zugang zu Trinkwasser gehalten. Die zu prüfende Substanz wird in einem Volumen von 1 bis 2 ml/kg Körpergewicht eines geeigneten Lösungsmittels oral mit Hilfe einer Schlundsonde in den Magen verabreicht, bzw. intravenös verabreicht. Als Kontrolle dienende Tiere erhalten nur Lösungsmittel über die entsprechende Applikationsroute. Kontrollen
20 und Substanztestungen werden am selben Tag parallel durchgeführt. Kontrollgruppen und Substanzdosisgruppen bestehen aus jeweils 4 bis 8 Tieren. Während des Versuchs wird der von den Tieren ausgeschiedene Urin kontinuierlich in einem Auffangbehälter am Käfigboden gesammelt. Für jedes Tier wird gesondert das Urinvolumen pro Zeiteinheit bestimmt und die Konzentration der im Urin ausgeschiedenen Natrium- bzw. Kalium-Ionen mittels
25 flammenphotometrischer Standardmethoden gemessen. Um eine ausreichende Urinmenge zu erhalten, wird den Tieren zu Versuchsbeginn per Schlundsonde eine definierte Menge Wasser zugeführt (typischerweise 10 ml pro kg Körpergewicht). Vor Versuchsbeginn und nach Versuchsende wird das Körpergewicht der einzelnen Tiere bestimmt.

B-6. In vivo-Test zum Nachweis der kardiovaskulären Wirkung: Wirkung von Testsubstanzen beim glycerininduzierten akuten Nierenversagen

30

Wistar-Ratten (200-320 g Körpergewicht) werden mit freiem Zugang zu Futter (Altromin) und Trinkwasser gehalten. In jedem Versuch wird bei gleichaltrigen Ratten in leichter Ethernarkose durch intramuskuläre Injektion eines Glycerol-Wassergemisches (Volumen-Mischungsverhältnis

1:1, Injektionsvolumen 10 ml/kg), in beide Hinterschenkel ein akutes Nierenversagen ausgelöst. Der Schweregrad des Nierenversagens kann durch den Zeitpunkt (typischerweise 14 bis 24 Stunden) des Absetzens der Trinkwasserzufuhr vor der Glycerol-Injektion zusätzlich beeinflusst werden. Die zu prüfende Substanz wird in einem Volumen von 1 bis 2 ml/kg Körpergewicht eines geeigneten Lösungsmittels oral mit Hilfe einer Schlundsonde in den Magen verabreicht, bzw. intravenös verabreicht. Als Kontrolle dienende Tiere erhalten nur Lösungsmittel über die entsprechende Applikationsroute. Kontrollen und Substanztestungen werden am selben Tag parallel durchgeführt. Kontrollgruppen und Substanzdosisgruppen bestehen aus jeweils 8 bis 12 Tieren. In einem Versuch wird gleichzeitig noch ein Kontrollkollektiv von gleichaltrigen Ratten untersucht, die zur gleichen Zeit Ethernarkose und Lösungsmittel, aber keine intramuskuläre Glycerin-Injektion erhalten. Die Ratten werden nach Substanzgabe bzw. Lösungsmittelgabe einzeln in Stoffwechsellkäfigen gehalten (Fa. Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg). Der Harn wird am 1. und am 2. Tag nach Glycerin-Injektion über eine Periode von 24 Stunden gesammelt. Im Harn werden Natrium, Kalium, Harnsäure und Creatinin bestimmt.

Die Blutabnahme zur Bestimmung von Harnstoff, Creatinin, Harnsäure und Natrium erfolgt jeweils am Ende der Harnsammelperiode durch retroorbitale Punktion unter leichter Ethernarkose, bzw durch Herzpunktion (48 Stunden nach Glycerin-Injektion). Natrium- bzw. Kalium-Ionen. Die Bestimmung der Natrium- und Kalium-Ionen wird mittels flammenphotometrischer Standardmethoden gemessen. Creatinin, Harnstoff und Harnsäure werden mit enzymatischen und biochemischen Standardmethoden bestimmt.

B-7. In vivo-Test zum Nachweis der kardiovaskulären Wirkung: Untersuchungen an Ratten mit 5/6 Nephrektomie – induzierten chronischen Nierenversagen

Der Nachweis der nierenprotektiven Wirkung der Testsubstanzen wird in Ratten mit 5/6 Nephrektomie (chronisches Nierenversagen) durchgeführt. Diese Ratten sind gekennzeichnet durch glomeruläre Hyperfiltration und durch Entstehung eines progressiven Nierenversagens, das zu Nierenerkrankungen im Endstadium und durch Hypertension induzierte linksventrikuläre Hypertrophie und kardialer Fibrose führt. Im Experiment werden verschiedene Gruppen verglichen: eine sham-operierte Kontrollgruppe, eine Gruppe mit 5/6 Nephrektomie sowie mit Testsubstanzen behandelte Gruppen mit 5/6 Nephrektomie. Die Testsubstanzen werden oral appliziert. Die Niereninsuffizienz über 5/6 Nephrektomie wird durch vollständiges Entfernen der rechten Niere sowie nach zwei weiteren Wochen durch Ligation des oberen und unteren Drittels der verbliebenen Niere induziert. Nach der zweiten Operation entwickeln die Ratten fortschreitendes Nierenversagen (Abnahme der GFR) mit Proteinurie und Hypertension. Das Herz ist gekennzeichnet durch eine urämisch hypertensive Herzerkrankung. Ohne Behandlung sterben die Ratten zwischen Woche 19 und 26 an einer Nierenerkrankung im Endstadium oder an einer

Hypertension induzierten Endorganschädigung. (Kalk P, Godes M., Relle K., Rothkege C.l, Hucke A., Stasch J.P. and Hoher B.: NO-independent activation of soluble guanylate cyclase prevents disease progression in rats with 5/6 nephrectomy. *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, 148, 853-859). Zum Sammeln des Urins werden die Tiere 24 Stunden lang in metabolische Käfige gesetzt. Es werden

5 Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat und Protein bestimmt. Die Serumkonzentrationen von Glukose, CrP (C-reaktives Peptid), ALAT (Alanin-Aminotransferase), ASAT (Aspartat-Aminotransferase), Kalium, Natrium, Kalzium, Phosphat, Harnstoff und Kreatinin werden mit Assaykits in einem automatischen Analysegerät bestimmt. Die Proteinkonzentrationen im Urin und Serum werden mithilfe eines Pyrogallolrot-Molybdat-Komplex Reagenz in einem automatischen

10 Analysegerät bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate wird mithilfe der Kreatinin-Clearance berechnet. Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz werden durch Plethysmographie mit einer Schwanzmanschette an wachen Ratten gemessen. Das Körpergewicht wird wöchentlich gemessen. Die Plasma-Reninaktivität und Aldosteron im Urin werden mit kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays bestimmt. Am Ende der Studie werden alle Ratten getötet. Es werden

15 Blutproben zur Bestimmung von Glukose, Kreatinin, Harnstoff, Leberenzyme, CrP, Natrium, Serumprotein und Plasma-Reninaktivität genommen. Es werden Körper- und Herzgewicht sowie die Gewichte der Nieren gemessen.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des

25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

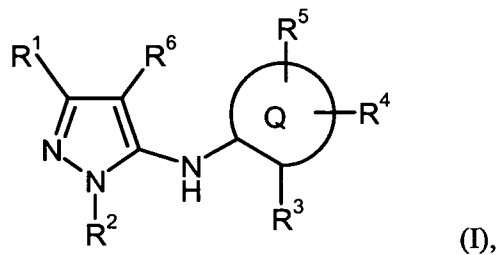
i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucose-lösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

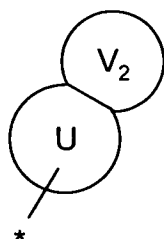
(I),

1. Verbindungen der Formel (I)



in welcher

- 5 Q für Phenyl oder Pyridyl steht,
- R¹ für Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₃)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkoxy oder Trifluormethoxy steht,
- R² für Phenyl, Naphthyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,
- 10 wobei Phenyl, Naphthyl und 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Monofluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,
- 15 R³ für Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyanoaminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylaminocarbonyl, Oxadiazolonyl oder Tetrazol-5-yl steht,
- wobei Oxadiazolonyl mit einem Substituenten Methyl substituiert sein kann,
- R⁴ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Monofluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,
- 20 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Monofluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Monofluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,
- R⁶ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

der Ring U für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl steht,

5 worin Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy und Trifluormethoxy substituiert sein können,

10 worin (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy ihrerseits mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

der Ring V₂ für einen an den Ring U annelierten, 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der mindestens ein Stickstoffatom enthält,

15 worin der Heterocyclus mit 1 bis 5 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Oxo, Thiooxo, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkylthio substituiert sein kann,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

20 Q für Phenyl steht,

R¹ für Wasserstoff, Cyano, Methyl, Ethyl oder Trifluormethyl steht,

R² für Phenyl steht,

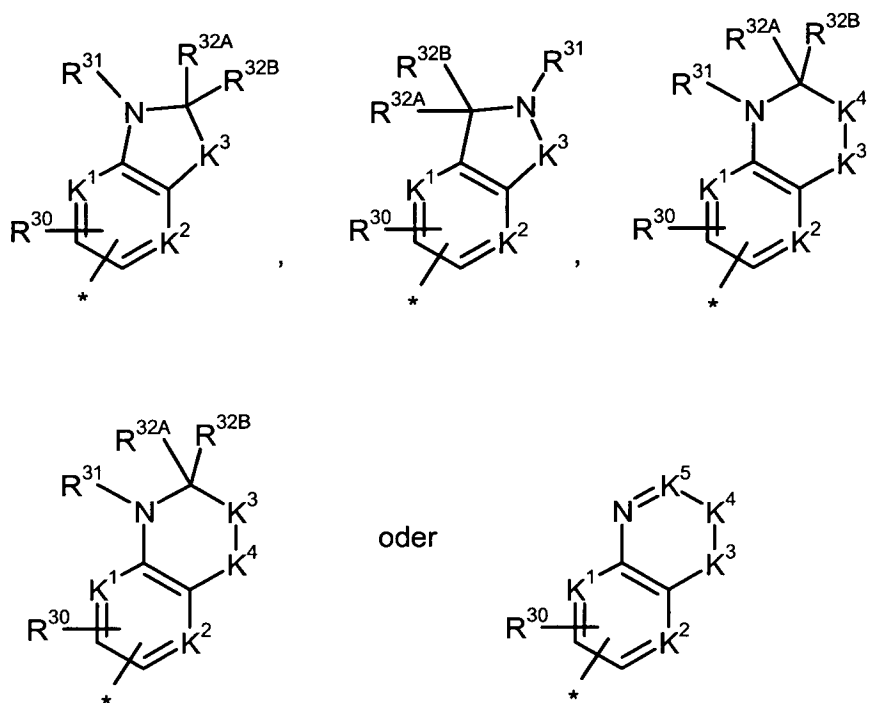
wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

R³ für Hydroxycarbonyl oder Methylsulfonylaminocarbonyl steht,

5 R⁴ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R⁶ für eine Gruppe der Formel



10

steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

K¹ für CR³³ oder N steht,

worin

15 R³³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K² für CR³⁴ oder N steht,

worin

R^{34} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K^3 für $CR^{35A}R^{35B}$, NR^{36} oder O steht,

worin

5 R^{35A} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

R^{35B} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

oder

R^{35A} und R^{35B} zusammen eine Oxo- oder Thiooxo-Gruppe bilden,

R^{36} für Wasserstoff oder Methyl steht,

10 K^4 für $CR^{37A}R^{37B}$ oder NR^{38} steht,

worin

R^{37A} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

R^{37B} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

oder

15 R^{37A} und R^{37B} zusammen eine Oxo- oder Thiooxo-Gruppe bilden,

R^{38} für Wasserstoff oder Methyl steht,

K^5 für CR^{39} oder N steht,

worin

R^{39} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

20 R^{30} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^{31} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{32A} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

R^{32B} für Wasserstoff, Fluor oder Methyl steht,

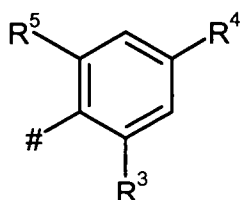
oder

R^{32A} und R^{32B} zusammen eine Oxo- oder Thiooxo-Gruppe bilden,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

5 Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

die Anknüpfstelle an die Aminogruppe bedeutet,

R^3 für Hydroxycarbonyl steht,

10 R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

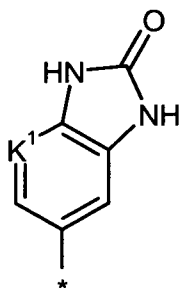
R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^1 für Wasserstoff oder Methyl steht,

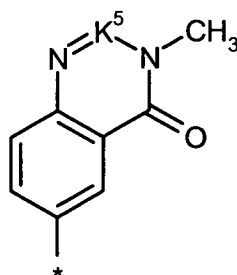
R^2 für Phenyl steht,

15 wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

R^6 für eine Gruppe der Formel



oder



steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

K^1 für CR^{33} oder N steht,

worin

5 R^{33} für Wasserstoff steht,

K^5 für CR^{39} oder N steht,

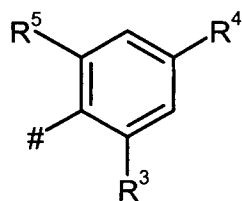
worin

R^{39} für Wasserstoff steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

Q für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

die Anknüpfstelle an die Aminogruppe bedeutet,

15 R^3 für Hydroxycarbonyl steht,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

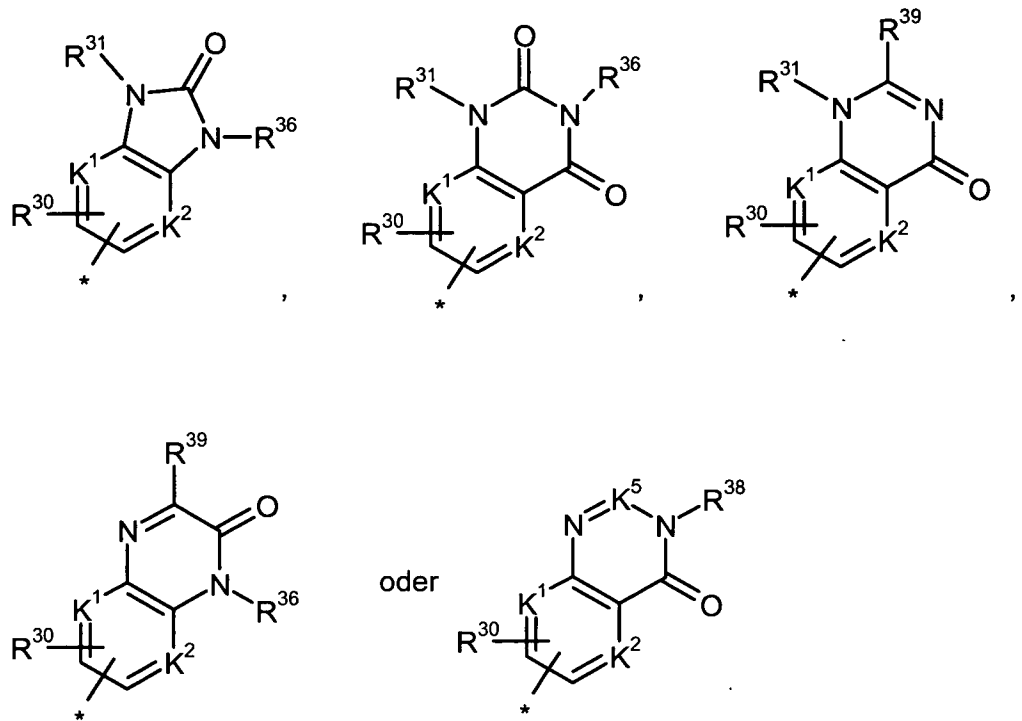
R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^1 für Methyl steht,

20 R^2 für Phenyl steht,

wobei Phenyl mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

R^6 für eine Gruppe der Formel



5

steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

K^1 für CR^{33} oder N steht,

10

worin

R^{33} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

K^2 für CR^{34} oder N steht,

worin

R^{34} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

15

K^5 für CR^{39A} oder N steht,

worin

R^{39A} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R^{30} für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

R^{31} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^{36} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

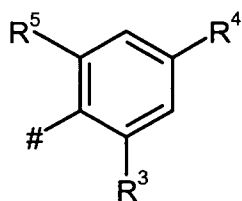
5 R^{38} für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^{39} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 4, in welcher

Q für eine Gruppe der Formel



10

steht, wobei

die Anknüpfstelle an die Aminogruppe bedeutet,

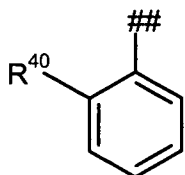
R^3 für Hydroxycarbonyl steht,

R^4 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Difluormethyl,
15 Trifluormethyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht,

R^5 für Wasserstoff oder Fluor steht,

R^1 für Methyl steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel

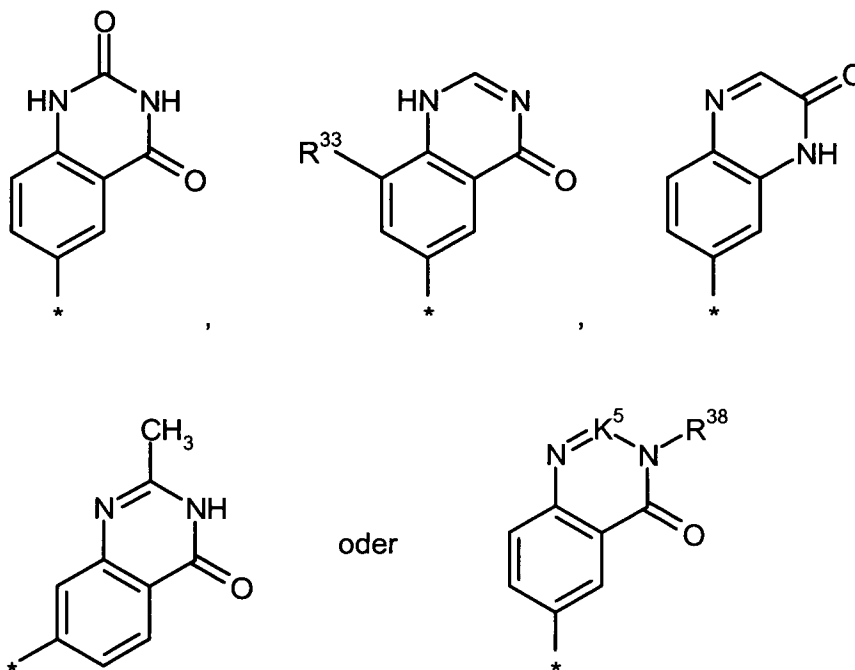


steht, wobei

für die Anknüpfstelle an das Pyrazol steht,

R⁴⁰ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

5 R⁶ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei

* die Anknüpfstelle an das Pyrazol bedeutet,

R³³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl steht,

10 K⁵ für CR^{39A} oder N steht,

worin

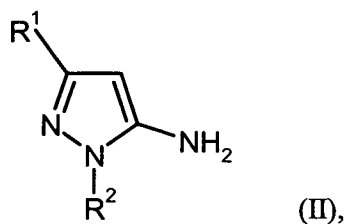
R^{39A} für Wasserstoff oder Methyl steht,

R³⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

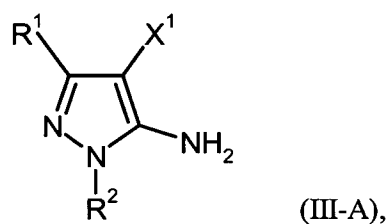
15 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] eine Verbindung der Formel (II)



in welcher R^1 und R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

5 in einem inerten Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel in eine Verbindung der Formel (III-A)

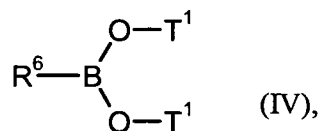


in welcher R^1 und R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben

10 und

X^1 für Halogen, insbesondere für Brom oder Iod, steht,

überführt, diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines geeigneten Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (IV)



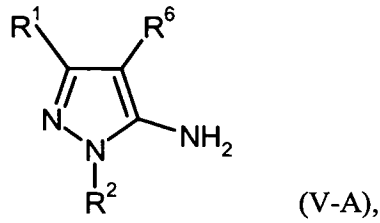
15

in welcher R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat

und

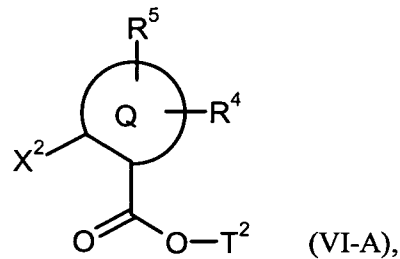
T^1 für Wasserstoff steht oder beide Reste T^1 zusammen eine $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ oder $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ Brücke bilden,

zu einer Verbindung der Formel (V-A)



in welcher R^1 , R^2 und R^6 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 umsetzt und diese im folgenden in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einer Verbindung der Formel (VI-A)



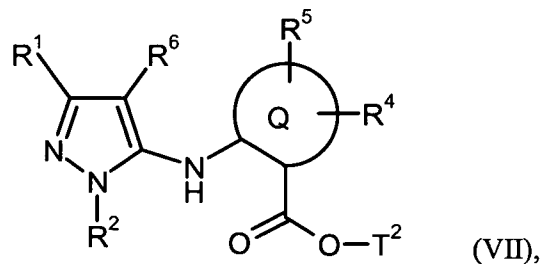
in welcher Q, R^4 und R^5 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben

- 10 und

T^2 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

X^2 für Halogen, vorzugsweise Brom, steht,

zu einer Verbindung der Formel (VII)

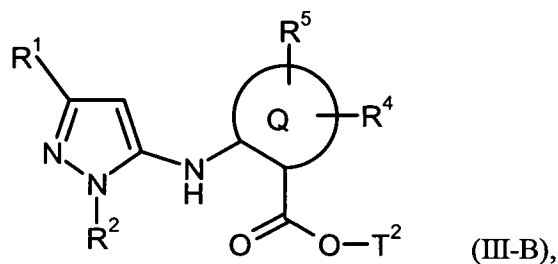


- 15 in welcher Q, T^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

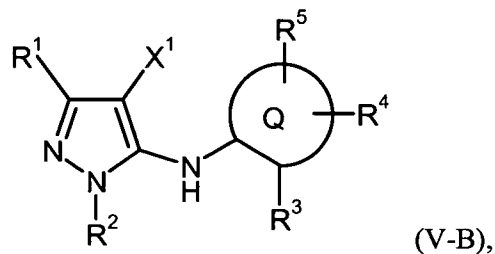
oder

[B] eine Verbindung der Formel (II) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einer Verbindung der Formel (VI-A) zu einer Verbindung der Formel (III-B)



in welcher Q, T², R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel in eine Verbindung der Formel (V-B)

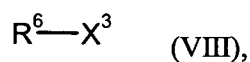


in welcher Q, T², X¹, R¹, R², R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines geeigneten Palladium-Katalysators mit einer Verbindung der Formel (IV) zu einer Verbindung der Formel (VII) umsetzt,

oder

[C] eine Verbindung der Formel (VIII)



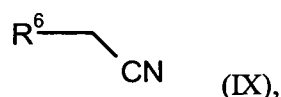
in welcher R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat

und

X^3 für Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, steht,

5

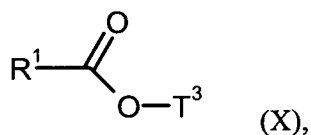
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators mit Trimethylsilylacetonitril zu einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

10

umsetzt und diese anschliessend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einem Ester der Formel (X)



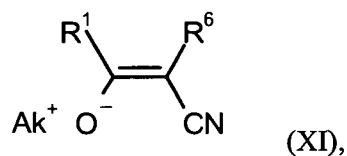
in welcher R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat

und

T^3 für (C_1-C_4) -Alkyl steht,

15

zu einer Verbindung der Formel (XI)



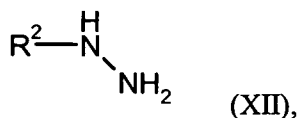
in welcher R^1 und R^6 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben

und

20

Ak^+ für ein Alkaliion, vorzugsweise Natrium, steht,

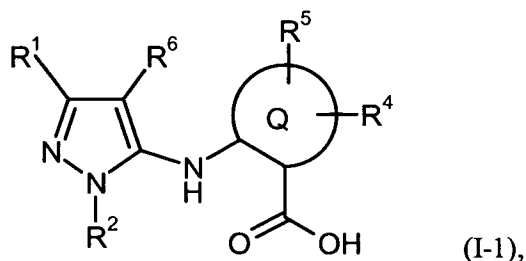
umsetzt und diese dann mit einem Hydrazin der Formel (XII)



in welcher R^2 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung hat,

in eine Verbindung der Formel (V-A) überführt, und diese nach dem oben beschriebenen Verfahren [A] zu einer Verbindung der Formel (VII) weiter umsetzt,

und die jeweils resultierende Verbindung der Formel (VII) dann durch Hydrolyse des Esters in eine Carbonsäure der Formel (I-1)



in welcher Q, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I-1) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akut dekompenzierter und chronischer Herzinsuffizienz, hypervolämischer und euvolämischer Hyponaträmie, Leberzirrhose, Aszites, Ödemen, Nephropathie, akutem und chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).
9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akut dekompenzierter und chronischer Herzinsuffizienz, hypervolämischer und euvolämischer Hyponaträmie, Leberzirrhose, Aszites, Ödemen, Nephropathie, akutem und chronischem

Nierenversagen, Niereninsuffizienz und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
5
11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diuretika, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmer, beta-Rezeptoren-Blocker, Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, organische Nitrate, NO-Donatoren, Guanylatcyclase-Stimulatoren, Guanylatcyclase-Aktivatoren, Vasopressin-Antagonisten und positiv-inotrop wirksame Substanzen.
10
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akut dekompenzierter und chronischer Herzinsuffizienz, hypervolämischer und euvolämischer Hyponaträmie, Leberzirrhose, Aszites, Ödemen, Nephropathie, akutem und chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).
15
13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von akut dekompenzierter und chronischer Herzinsuffizienz, hypervolämischer und euvolämischer Hyponaträmie, Leberzirrhose, Aszites, Ödemen, Nephropathie, akutem und chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz und des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/005839

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/04 A61K31/4155 A61P11/00

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)

C07D A61K A61P

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, 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	ELZEIN ET AL: "N<6>-Cycloalkyl-2-substituted adenosine derivatives as selective, high affinity adenosine A1 receptor agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 1, 22 December 2006 (2006-12-22), pages 161-166, XP005812134 ISSN: 0960-894X Siehe Verbindungen in den Tabellen 1-3, Seiten 164-165.	1-13
A	US 5 606 073 A (MATSUKURA MASAYUKI [JP] ET AL) 25 February 1997 (1997-02-25) Siehe die Beispiele.	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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* document 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 Oktober 2009

Date of mailing of the international search report

02/11/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/005839

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5606073	A	25-02-1997	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/005839

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D403/04 A61K31/4155 A61P11/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, 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	ELZEIN ET AL: "N<6>-Cycloalkyl-2-substituted adenosine derivatives as selective, high affinity adenosine A1 receptor agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, Bd. 17, Nr. 1, 22. Dezember 2006 (2006-12-22), Seiten 161-166, XP005812134 ISSN: 0960-894X Siehe Verbindungen in den Tabellen 1-3, Seiten 164-165.	1-13
A	US 5 606 073 A (MATSUKURA MASAYUKI [JP] ET AL) 25. Februar 1997 (1997-02-25) Siehe die Beispiele.	1-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>*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</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*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</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 2009

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/11/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menchaca, Roberto

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/005839

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

US 5606073

A

25-02-1997

KEINE