

(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
5. Januar 2006 (05.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/000293 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 251/86, C07D 295/12, C07C 309/66, 311/48, 323/48, 309/46, A61K 31/15, A61P 9/00, 3/10, 35/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/006047

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

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Juni 2005 (06.06.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 030 987.6 26. Juni 2004 (26.06.2004) DE

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERICKE, Rolf [DE/DE]; Mozartstrasse 19, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDER-SKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE). LANG, Florian [DE/DE]; Im Rotbad 52, 72076 Tübingen (DE).

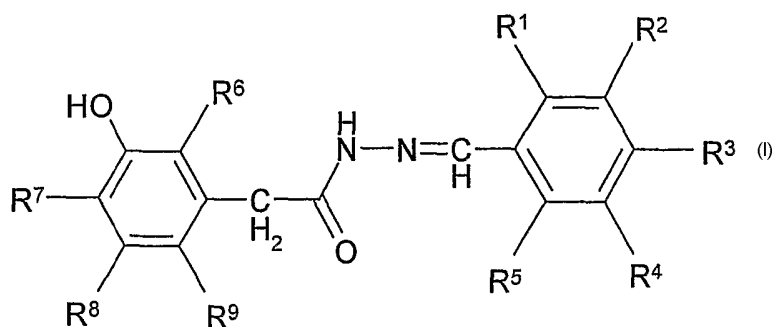
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: ORTHO-SUBSTITUTED (3-HYDROXYPHENYL)-ACETIC ACID BENZYLIDENE HYDRAZIDES

(54) Bezeichnung: ORTHO-SUBSTITUIERTE (3-HYDROXYPHENYL)-ESSIGSÄURE BENZYLIDEN-HYDRAZIDE



(57) Abstract: The invention relates to the novel ortho-substituted (3-hydroxyphenyl)-acetic acid benzylidene hydrazides of formula (I), wherein R¹ to R⁹ are defined as in claim 1. Said novel compounds are SGK inhibitors and can be used in the treatment of SGK-related diseases and disorders such as diabetes, obesity, metabolic syndrome (dyslipidemia), systemic and pulmonary hypertension, cardiovascular diseases and renal diseases, and generally for any kind of fibroses and inflammatory

processes.

(57) Zusammenfassung: Neue ortho-substituierte (3-Hydroxyphenyl)-essigsäure-benzyliden-hydrazide der Formel (I) worin R¹-R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind SGK-Inhibitoren und können zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und Leiden wie Diabetes, Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herzkreis-lauferkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen verwendet werden.

WO 2006/000293 A1

Ortho-substituierte (3-Hydroxyphenyl)-essigsäure- benzyliden-hydrazide

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der zellvolumenregulierten humanen Kinase h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase oder SGK) eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen

15

enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung SGK-bedingter Krankheiten.

20

Die SGK mit den Isoformen SGK-1, SGK-2 und SGK-3 sind eine Serin/Threonin-Proteinkinase Familie (WO 02/17893).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise selektive Inhibitoren der SGK-1. Ferner können sie Inhibitoren der SGK-2 und/oder SGK-3 sein.

25

30

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die die Signaltransduktion der SGK hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten und Leiden wie Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz,

35

Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolyt-
ausscheidung), allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen
5 Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von
10 Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur
Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie,
15 Hypoprokonvertinämie, Hämophilie B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunokoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen
20 Verbindungen können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der
Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen
Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur
25 Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden. Darüberhinaus wirken die erfindungsgemäßen Verbindungen der Zellalterung und Stress entgegen und steigern somit die Lebenserwartung und die Fitness im Alter.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der
30 Behandlung von Tinnitus.

Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der
SGK spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher
35 wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften der SGK.

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

10

15

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

20

25

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die erfindungsgemäßen

30

35

Verbindungen können auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

5

Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekanntete Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

10

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

20

25

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemolumineszenz nachweisbar (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

30

35

STAND DER TECHNIK

- 5 In der WO 00/62781 ist die Verwendung von Arzneimitteln enthaltend Hemmstoffe der zellvolumenregulierten humanen Kinase H-SGK beschrieben.
- 10 Benzyliden-benzohydrazide mit antibakterieller Wirkung sind in der WO 02/070464 A2 beschrieben. Die Verwendung von Acylhydraziden zur Behandlung bakterieller Infektionen ist in WO 01/70213 offenbart. Andere Acylhydrazonderivate, u.a. zur Behandlung von Diabetes-
- 15 komplikationen, sind in JP 11-106371 offenbart. Methoxysubstituierte aromatische Acylhydrazonderivate zur Behandlung von Krebs sind von T.Kametani et al. in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 851-855 und in Yakugaku Zasshi (1963), 83, 844-847 beschrieben.
- Andere aromatische Acylhydrazonderivate als Verstärker von Sedativa und zur Blutdrucksenkung sind in JP 41-20699 offenbart.
- 20 Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren in der antiinfektiösen Therapie ist von C.Doerig in Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525 beschrieben.
- Die Verwendung von Kinase-Inhibitoren bei Fettsucht ist von N.Perrotti in J. Biol. Chem. 2001, März 23; 276(12):9406-9412 beschrieben.
- 25 In nachstehenden Literaturstellen wird die Verwendung von SGK-Hemmern bei der Behandlung von Krankheiten nahegelegt und/oder beschrieben:
- 30 1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.
- 35

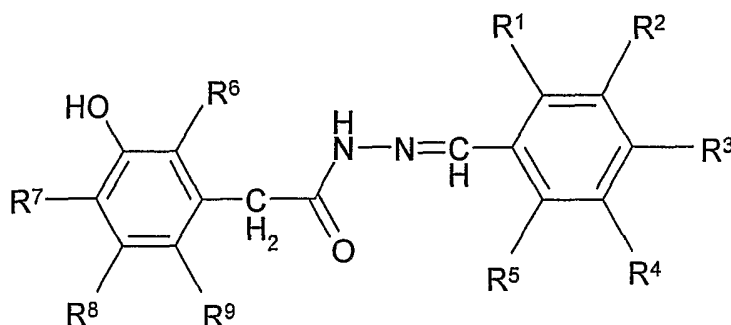
- 2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). *J Biol Chem.* 2002;277:43064-70.
- 5
3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem.* 2002;12:47-54.
- 10
4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol* 2001;21:952-65
- 15
5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, *sgk-1*. *J Biol Chem.* 2001;276:16649-54.
- 20
6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry.* 1999;38:8849-57.
- 25
7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem.* 1999;274:7253-63.
- 30
8: M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister: *C.elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Kinase complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, Vol. 6, 577-588, April, 2004.
- 35

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R^1 X, OSO_2A , Hal, CF_3 , NO_2 , $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, CN,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{COOR}^{10}$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_o\text{COOR}^{10}$, SO_3H ,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Ar}$, $-\text{CO-Ar}$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Het}$,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CON}(\text{R}^{10})_2$,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CONR}^{10}\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CON}(\text{R}^{10})_2$,
 $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_o\text{CONR}^{10}\text{N}(\text{R}^{10})_2$, NR^{10}COA , $\text{NR}^{10}\text{CON}(\text{R}^{10})_2$,
 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$, COR^{10} , $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ oder
 $\text{S}(\text{O})_mA$,

20

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,

25

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc, Hal,
 NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, CN, OSO_2A , NHSO_2A , $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$,
 SO_2A , NH_2 , NHA , NA_2 , COOA oder COOH ,

R^1 und R^2 , R^2 und R^3 ,

30

R^3 und R^4 oder R^4 und R^5 zusammen auch $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$,

X unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können,
 oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

35

- 5
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
OR¹⁰, N(R¹⁰)₂, NO₂, CN, Phenyl, CON(R¹⁰)₂, NR¹⁰COA,
10 NR¹⁰CON(R¹⁰)₂, NR¹⁰SO₂A, COR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, S(O)_mA, -
[C(R¹⁰)₂]_n-COOR¹⁰ und/oder -O[C(R¹⁰)₂]_o-COOR¹⁰
substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
10 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR¹⁰,
N(R¹⁰)₂, NO₂, CN, COOR¹⁰, CON(R¹⁰)₂, NR¹⁰COA,
NR¹⁰SO₂A, COR¹⁰, SO₂NR¹⁰, S(O)_mA, =S, =NR¹⁰ und/oder
15 =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- R¹⁰ H oder A,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- m 0, 1 oder 2,
- n 0, 1, 2 oder 3,
- 20 o 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

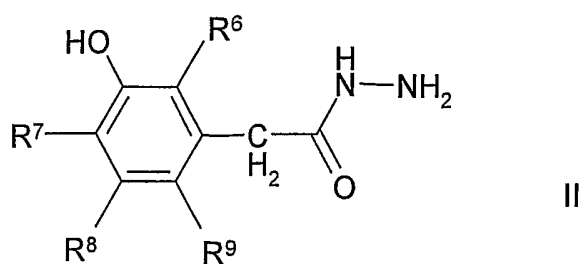
25

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre
Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren
30 Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß
man

a) eine Verbindung der Formel II

35

5

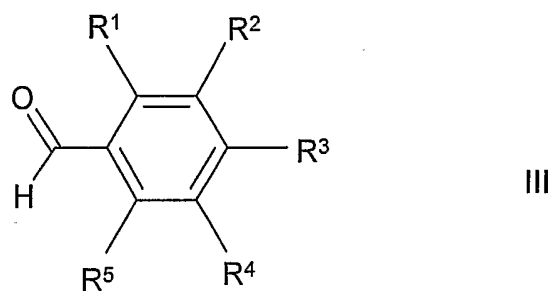


10

worin
R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen
haben,

mit
einer Verbindung der Formel III

15



20

25

worin
R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben,

umsetzt,

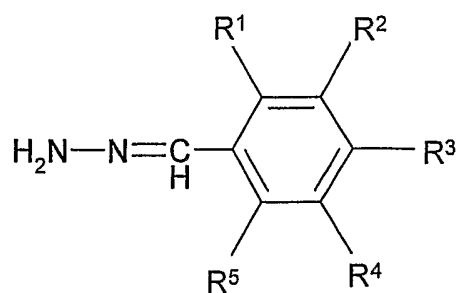
30

oder

b) eine Verbindung der Formel IV

35

5



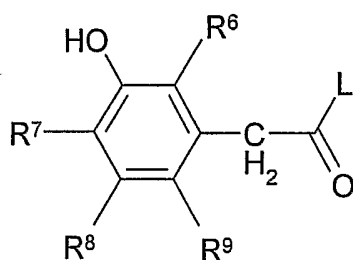
IV

10

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

15



V

20

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

25

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

30

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (E, Z-Isomeren) sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen

Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

5 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die
10 im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.
15

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen
20 hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese
25 Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die
30 Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.
35

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

5 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

10 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

15 X bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. X bedeutet vorzugsweise Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder
20 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

X bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

X bedeutet auch Cycloalkyl. Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

30 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,
35 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methyl-

propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Ac bedeutet Acetyl, Bn bedeutet Benzyl, Ms bedeutet $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

R^1 bedeutet X, wie z.B. Ethyl oder Propyl; OSO_2A , wie z.B. OSO_2CH_3 ; Hal, wie z.B. F oder Cl; CF_3 ; NO_2 ; $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, wie z.B. NH_2 , NHCH_3 oder $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; CN ; $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{COOR}^{10}$, wie z.B. CH_2COOH , COOH , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ oder COOCH_3 ; $\text{O-}[C(\text{R}^{10})_2]_o\text{COOR}^{10}$, wie z.B. $\text{O-CH}_2\text{COOH}$ oder $\text{O-CH}_2\text{COOCH}_3$; SO_3H ; $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Ar}$, wie z.B. Benzyl oder p-Tolylmethyl; $-\text{CO-Ar}$, wie z.B. Benzoyl; $\text{O-}[C(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Ar}$, wie z.B. Phenoxy oder Benzyloxy; $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Het}$, wie z.B. Morpholinyl, Piperazinyl oder Piperidinyl; $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$, wie z.B. Ethinyl; $\text{O-}[C(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$, wie z.B. Ethinylmethoxy; $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CON}(\text{R}^{10})_2$, wie z.B. CONH_2 ; $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CONR}^{10}\text{N}(\text{R}^{10})_2$, wie z.B. CONHNH_2 ; $\text{O-}[C(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CON}(\text{R}^{10})_2$, wie z.B. O-CONH_2 oder $\text{O-CH}_2\text{CONH}_2$; $\text{O-}[C(\text{R}^{10})_2\text{]}_o\text{CONR}^{10}\text{N}(\text{R}^{10})_2$, wie z.B. $\text{O-CH}_2\text{CONHNH}_2$; NR^{10}COA , Acetamido; $\text{NR}^{10}\text{CON}(\text{R}^{10})_2$, wie z.B. Ureido; $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, NHSO_2CH_3 ; $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$, wie z.B. $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$; COR^{10} , wie z.B. CHO , Acetyl oder Propionyl; $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}$, wie z.B. -S-Phenyl oder $-\text{SO}_2$ -Phenyl; $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$, wie z.B. Aminosulfonyl; $\text{S}(\text{O})_mA$, wie z.B. $-\text{SCH}_3$ oder $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

R^1 bedeutet vorzugsweise X, OSO_2A , Hal, CF_3 , NO_2 , CN , $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{COOR}^{10}$, $\text{O-}[C(\text{R}^{10})_2]_o\text{COOR}^{10}$, SO_3H ,

$-\text{[C(R}^{10}\text{)}_2\text{]}_n\text{Ar}$, $\text{O-}\text{[C(R}^{10}\text{)}_2\text{]}_n\text{Ar}$, $-\text{[C(R}^{10}\text{)}_2\text{]}_n\text{Het}$,
 $\text{O-}\text{[C(R}^{10}\text{)}_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{O-}\text{[C(R}^{10}\text{)}_2\text{]}_n\text{CON(R}^{10}\text{)}_2$, $\text{S(O)}_m\text{Ar}$ oder $\text{S(O)}_m\text{A}$.

- 5 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc, Hal, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, OSO_2A , NHSO_2A , $\text{N(SO}_2\text{A)}_2$ oder SO_2A .
- R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 bedeuten vorzugsweise zusammen auch CH=CH-CH=CH .
- 10 R^2 bedeutet besonders bevorzugt H, A, OH, F, Cl, OA oder NO_2 . R^2 bedeutet ganz besonders bevorzugt H.
- R^3 bedeutet besonders bevorzugt H, OH, F, Cl, Benzyloxy, OAc, wie z.B. Acetoxy, oder OA, wie z.B. Methoxy. R^3 bedeutet ganz besonders
- 15 bevorzugt OH.
- R^4 bedeutet besonders bevorzugt H, F, Cl oder OA, wie z.B. OCH_3 . R^4 bedeutet ganz besonders bevorzugt H.
- R^5 bedeutet besonders bevorzugt H, OH, F, Cl, Br, OA, wie z.B. OCH_3 , Benzyloxy oder CF_3 . R^5 bedeutet ganz besonders bevorzugt H oder OH.
- 20 R^6 , R^7 , R^8 und R^9 bedeuten vorzugsweise H.
- R^{10} bedeutet H oder A, vorzugsweise H oder Methyl. R^{10} bedeutet ganz besonders bevorzugt H.
- 25 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-
- 30 (N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-
- 35 (N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-

5
10
15
Cyanphenyl, o-, m- oder p-Ureidophenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxymethyl-phenyl, o-, m- oder p-Carboxymethoxy-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-phenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

20
Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR¹⁰, SO₂A, COOR¹⁰ oder CN substituiertes Phenyl, ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl.

25
30
35
Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-

Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-
2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder
8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-
Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-
Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benz-
oxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiert sein kann.

Het bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder
5 ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het ganz besonders bevorzugt Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet Het besonders bevorzugt
10 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl.

15 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
25 Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in Ia R^1 X, OSO_2A , Hal, CF_3 , NO_2 , CN,
 $-[C(R^{10})_2]_nCOOR^{10}$, $O-[C(R^{10})_2]_oCOOR^{10}$, SO_3H ,
 $-[C(R^{10})_2]_nAr$, $O-[C(R^{10})_2]_nAr$, $-[C(R^{10})_2]_nHet$,
 $O-[C(R^{10})_2]_nC\equiv CH$, $O-[C(R^{10})_2]_nCON(R^{10})_2$,
 $S(O)_mAr$ oder $S(O)_mA$,

35 bedeutet;

- 5 in Ib R^2, R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc, Hal, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, OSO_2A , NHSO_2A , $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$ oder SO_2A , R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 zusammen auch $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, bedeuten;
- 10 in Ic R^6, R^7, R^8, R^9 H bedeuten;
- 15 in Id R^3 OH,
 R^5 H oder OH,
 $R^2, R^4, R^6,$
 R^7, R^8, R^9 H,
 bedeuten;
- 20 in Ie X unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeutet;
- 25 in If Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl bedeutet;
- 30 in Ig Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiert sein kann, bedeutet;
- 35 in Ih Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei- fach durch A substituiert sein kann, bedeutet;

- 5 in li Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl, bedeutet;
- 10 in lj R¹ X, OSO₂A, Hal, CF₃, NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR¹⁰, O-(CH₂)_oCOOR¹⁰, SO₃H, -(CH₂)_nAr, O-(CH₂)_nAr, -(CH₂)_nHet, O-(CH₂)_nC≡CH, O-(CH₂)_nCON(R¹⁰)₂, S(O)_mAr oder S(O)_mA, R², R³, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc, Hal, NO₂, (CH₂)_nAr, O-(CH₂)_nAr, OSO₂A, NHSO₂A, N(SO₂A)₂ oder SO₂A, R¹ und R² oder R² und R³ zusammen auch CH=CH-CH=CH, bedeuten;
- 15
- 20
- 25 in lk R¹ X, OSO₂A, Hal, CF₃, NO₂, CN, -(CH₂)_nCOOR¹⁰, O-(CH₂)_oCOOR¹⁰, SO₃H, -(CH₂)_nAr, O-(CH₂)_nAr, -(CH₂)_nHet, O-(CH₂)_nC≡CH, O-(CH₂)_nCON(R¹⁰)₂, S(O)_mAr oder S(O)_mA, R², R³, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc, Hal, NO₂, (CH₂)_nAr, O-(CH₂)_nAr, OSO₂A, NHSO₂A, N(SO₂A)₂ oder SO₂A, R¹ und R² oder R² und R³ zusammen auch CH=CH-CH=CH, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ H,
- 30
- 35 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl,

| | | |
|----|-----------------|--|
| 5 | Het | einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiert sein kann, |
| | R ¹⁰ | H oder A, |
| 10 | X | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, |
| | A | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, |
| 15 | Hal | F, Cl, Br oder I, |
| | m | 0, 1 oder 2, |
| | n | 0, 1, 2 oder 3, |
| | o | 1, 2 oder 3 |
| 20 | | bedeuten; |
| | in II | |
| 25 | R ¹ | X, OSO ₂ A, Hal, CF ₃ , NO ₂ , CN, -(CH ₂) _n COOR ¹⁰ , O-(CH ₂) _o COOR ¹⁰ , SO ₃ H, -(CH ₂) _n Ar, O-(CH ₂) _n Ar, -(CH ₂) _n Het, O-(CH ₂) _n C≡CH, O-(CH ₂) _n CON(R ¹⁰) ₂ , S(O) _m Ar oder S(O) _m A, |
| | R ³ | OH, |
| | R ⁵ | H oder OH, |
| 30 | | R ¹ und R ² oder R ² und R ³ zusammen auch CH=CH-CH=CH, R ² , R ⁴ , R ⁶ , R ⁷ , R ⁸ , R ⁹ H, |
| | Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl, |
| 35 | Het | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, |

Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl,
Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl
oder Piperazinyl,

| | | |
|----|-----------------|--|
| 5 | R ¹⁰ | H oder A, |
| | X | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-6 C- Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, |
| 10 | A | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, |
| | Hal | F, Cl, Br oder I, |
| | m | 0, 1 oder 2, |
| 15 | n | 0, 1, 2 oder 3, |
| | o | 1, 2 oder 3 |

bedeuten;

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu
ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden
25 hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für
die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man
30 auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten
Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
35 weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man ein Hydrazid der Formel II mit einem Aldehyd der Formel III umsetzt. Bei der Umsetzung entsteht in der Regel das E-Stereoisomere.

10 Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Zunächst erfolgt Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorform oder 15 Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; 20 Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder 25 Gemische der genannten Lösungsmittel.

Als Lösungsmittel besonders bevorzugt sind Alkohole, wie z.B. Isopropanol oder Ethanol.

30 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 110°, insbesondere zwischen etwa 20° und etwa 100°.

35

Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man ein Hydrazon der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V umsetzt.

5 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel V.

10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder
15 Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;
20 Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder
25 Gemische der genannten Lösungsmittel.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der
30 Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa
35 -30° und 140° , normalerweise zwischen -10° und 90° , insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70° .

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Aryl-
5 sulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-
10 Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

15

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer
20 pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden
25 Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und
30 N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen

35

mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine,

substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethyldiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethyl-
5 aminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine,
10 Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

15 Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und
20 Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

25 Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat,
30 Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

35 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche

5 Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

10 Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain,
15 Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer
20 ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in
25 bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

30 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin,
35 Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

5 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

25 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

30 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, 35 Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Ben-

zoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere
5 Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

10

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-
15 chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

20

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren
25 Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten,
dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis
1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg
einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und
35 Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro

Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein
5 bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem),
10 vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en)
15 zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder
20 nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert
30 und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise

Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

5 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein
10 Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

15 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia,
20 Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln
25 gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird
30 hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamender, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem
35 quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit,

Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von
5 partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von
10 Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die
20 Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die
25 Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von
30 Hydrogelen, gekoppelt sein.

35 An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann

beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

5 An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

10 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff
15 entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

20 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

25 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

30 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von
35 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die

Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem
Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder
Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen
Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

5

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische
Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels
verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit
Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

10

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische
Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten,
Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

15

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen
Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektions-
lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die
die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige
sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten
können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfach-
dosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht
und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für
Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.

20

25

Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können
aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

30

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders
erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug
auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können

35

beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen
Geschmacksstoffe enthalten.

5 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden
Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem
Alter und Gewicht des Menschen oder Tiers, dem exakten Krankheits-
zustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der
Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird
10 letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch
liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die
Behandlung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körper-
gewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im
Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen
15 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für
gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis
pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei,
vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamt-
20 tagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder
Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als
Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se*
bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für
25 die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände
geeignet sind.

30 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens
eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren
Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren
Arzneimittelwirkstoff.

35 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten
Packungen von

- 5 (a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

10 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren
15 Mischungen in allen Verhältnissen,
und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

20 VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der
25 Behandlung von SGK-bedingten Krankheiten.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
30 Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
Bevorzugt ist hierbei SGK.

35

5 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

10 Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes (z.B. Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie), Fettsucht, metabolisches Syndrom (Dyslipidämie), systemische und pulmonale Hypertonie, Herz-
15 laferkrankungen (z.B. kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz, Arteriosklerose) und Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie, Störung der Elektrolytausscheidung), allgemein bei jeglicher
20 Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen (z.B. Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermatitis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer).

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Koagulopathien, wie z.B. Dysfibrinogenämie, Hypoprotrombinämie, Hämophilie B, Stuart-Prower-Defekt, Prothrombin-Komplex-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Hyperfibrinolyse, Immunkoagulopathie oder komplexer Koagulopathien, wie auch bei neuronaler
35 Erregbarkeit, z.B. Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen

- können auch bei der Behandlung eines Glaukoms oder Katarakt therapeutisch eingesetzt werden.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Behandlung bakterieller Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit therapeutisch eingesetzt werden.
- 10 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom (Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Nieren-erkrankungen, allgemein bei jeglicher Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen, Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit, Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer antiinfektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit, sowie zur Behandlung und Prophylaxe von Zellalterung und Stress.
- 15
- 20
- 25 Bei Diabetes handelt es sich vorzugsweise um Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie.
- 30 Bei Herz-Kreislauf-erkrankungen handelt es sich vorzugsweise um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt, Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose.
- 35 Bei Nierenerkrankungen handelt es sich vorzugsweise um Glomerulosklerose, Nephrosklerose, Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung.

Bei Fibrosen und entzündlichen Prozessen handelt es sich vorzugsweise um Leberzirrhose, Lungenfibrose, fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis, zystische Fibrose, Narbenbildung, Morbus Alzheimer.

ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺ (wenn nichts anderes angegeben)

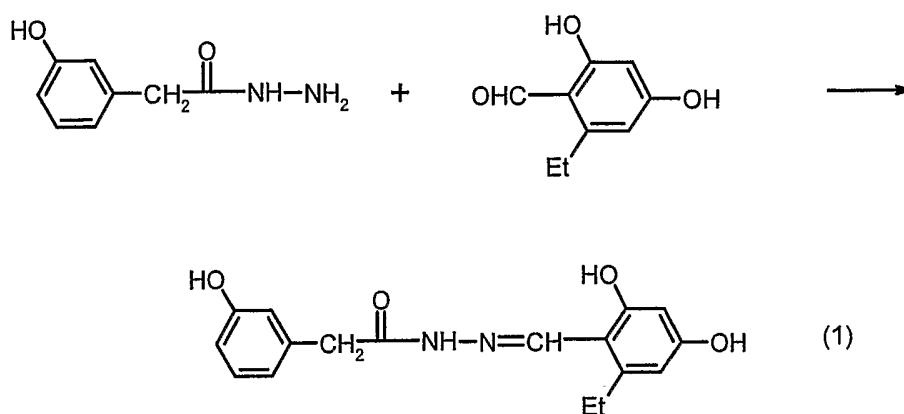
35

Beispiel 1

Die Herstellung von (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(2-ethyl-4,6-dihydroxy-phenyl)-meth-(E)-ylidene]-hydrazid (1) erfolgt analog nachstehendem Schema:

5

10



15

20

Eine Lösung von 300 mg 2,4-Dihydroxy-6-ethylbenzaldehyd und 300 mg (3-Hydroxyphenyl)-essigsäurehydrazid in 10 ml Isopropanol wird für 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und aus Acetonitril / Isopropylether kristallisiert.

Ausbeute: 540 mg (1) ; F. 175-177°.

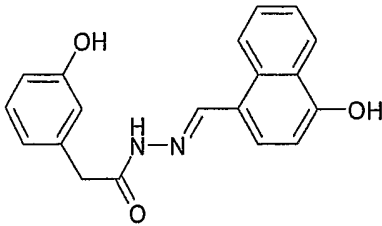
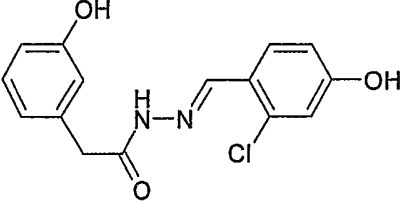
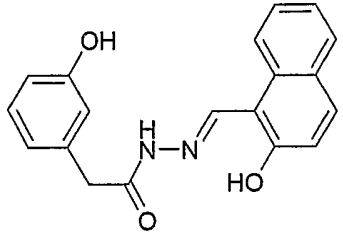
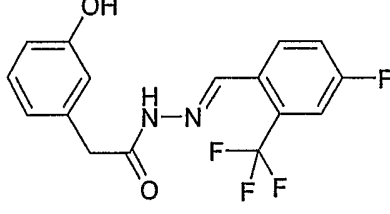
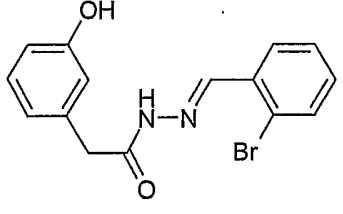
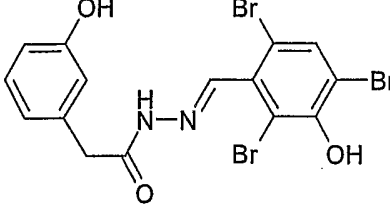
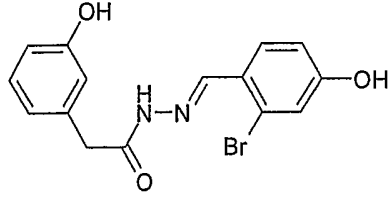
25

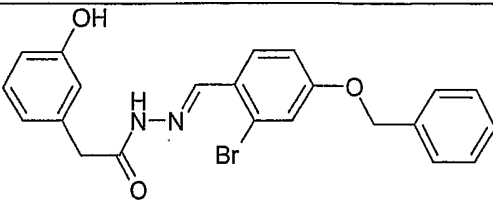
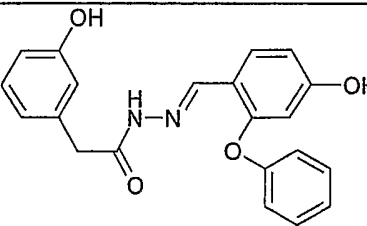
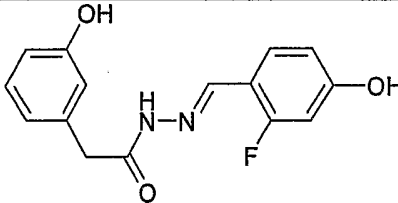
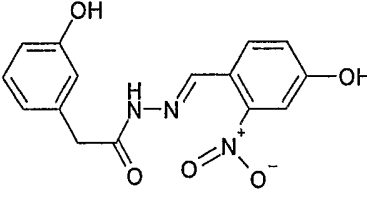
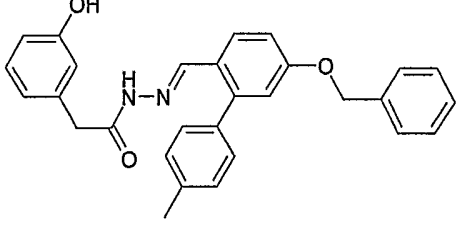
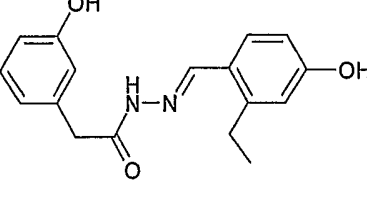
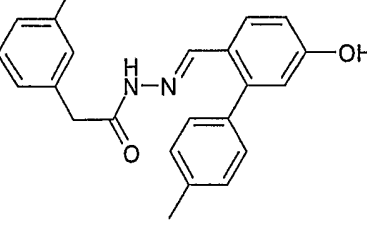
Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

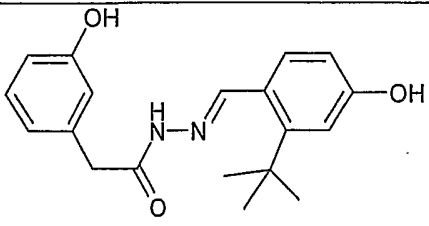
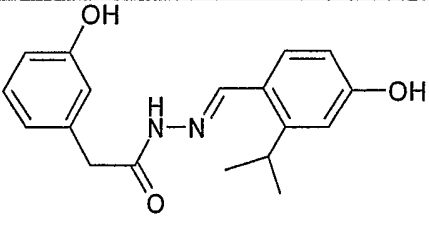
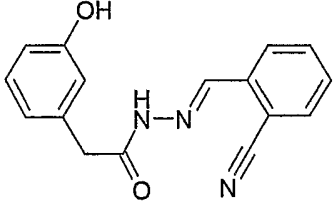
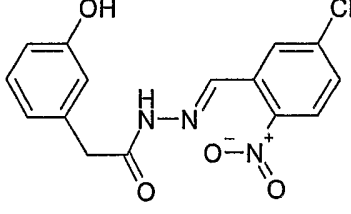
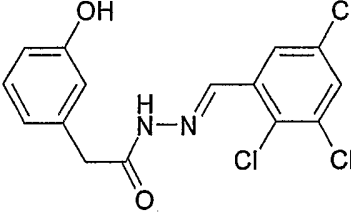
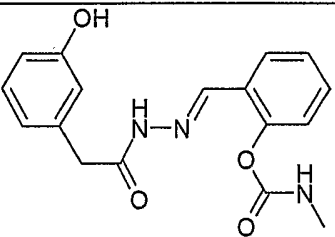
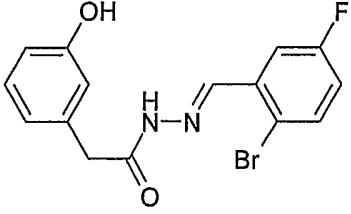
30

| Nr. | Strukturformel | F. [°C] |
|-----|----------------|---------|
| 2 | | 167 |

35

| | | |
|--------------------|---|----------------|
| <p>3</p> <p>5</p> |  | <p>229-230</p> |
| <p>4</p> <p>10</p> |  | <p>183-185</p> |
| <p>5</p> <p>15</p> |  | <p>197-198</p> |
| <p>6</p> <p>20</p> |  | <p>168-169</p> |
| <p>7</p> <p>25</p> |  | <p>155-156</p> |
| <p>8</p> <p>30</p> |  | <p>204-205</p> |
| <p>9</p> <p>35</p> |  | <p>212-214</p> |

| | | |
|-----------|--|----------------|
| <p>5</p> | <p>10</p>  | <p>170</p> |
| <p>10</p> | <p>11</p>  | <p>98-100</p> |
| <p>15</p> | <p>12</p>  | <p>260-262</p> |
| <p>20</p> | <p>13</p>  | <p>205-207</p> |
| <p>25</p> | <p>14</p>  | <p>225</p> |
| <p>30</p> | <p>15</p>  | <p>215</p> |
| <p>35</p> | <p>16</p>  | <p>115</p> |

| | | |
|-----------|---|----------------|
| <p>5</p> | <p>17</p>  | <p>191</p> |
| <p>10</p> | <p>18</p>  | <p>252</p> |
| <p>15</p> | <p>19</p>  | <p>166-167</p> |
| <p>20</p> | <p>20</p>  | <p>193-194</p> |
| <p>25</p> | <p>21</p>  | <p>206-207</p> |
| <p>30</p> | <p>22</p>  | <p>191-192</p> |
| <p>35</p> | <p>23</p>  | <p>196-197</p> |

5

10

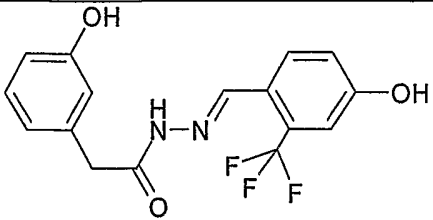
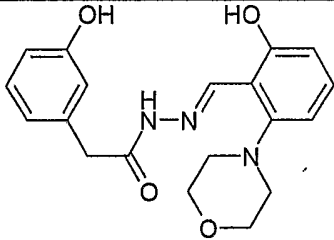
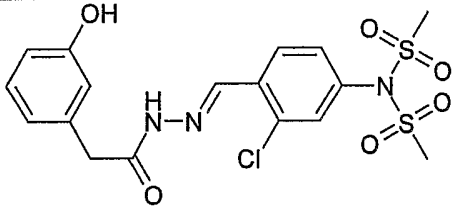
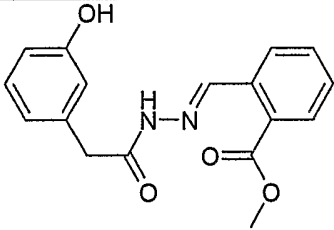
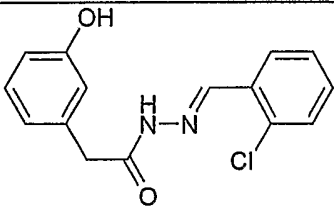
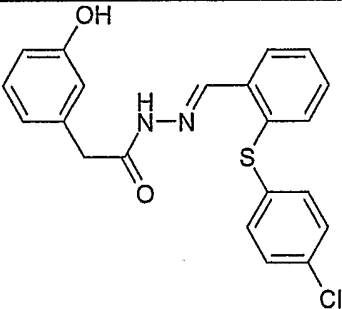
15

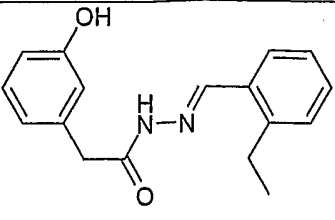
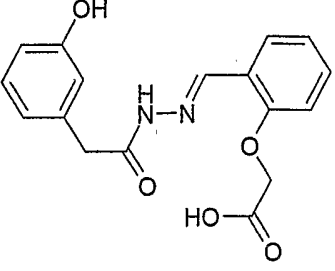
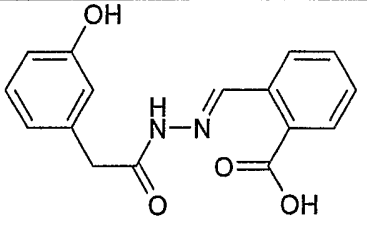
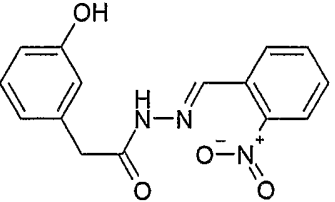
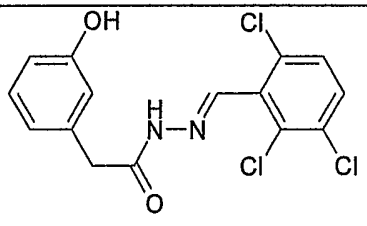
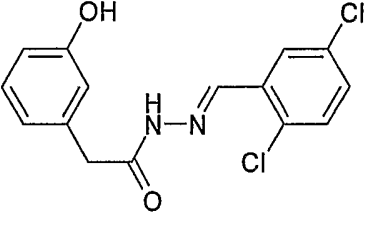
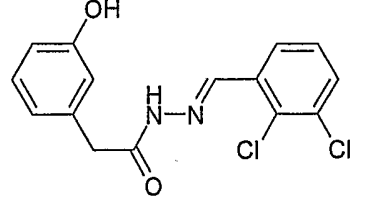
20

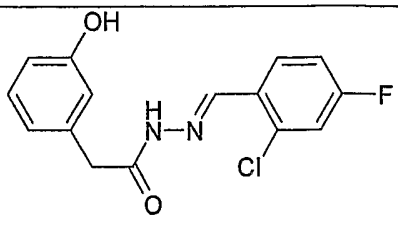
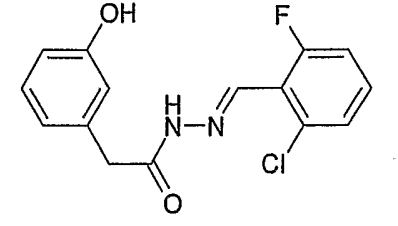
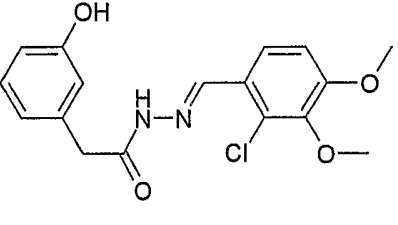
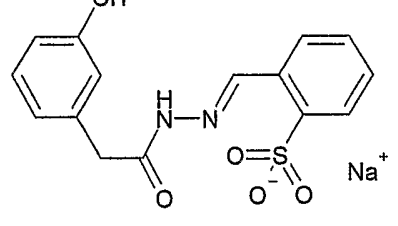
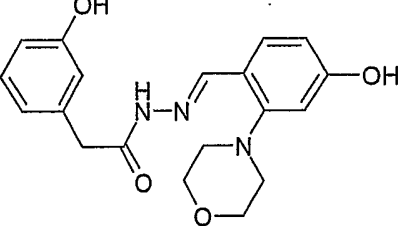
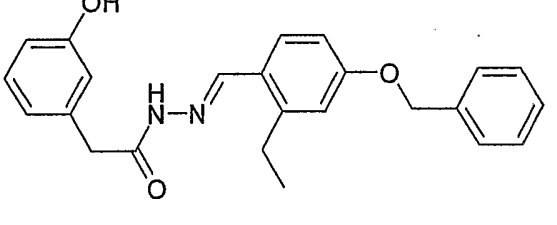
25

30

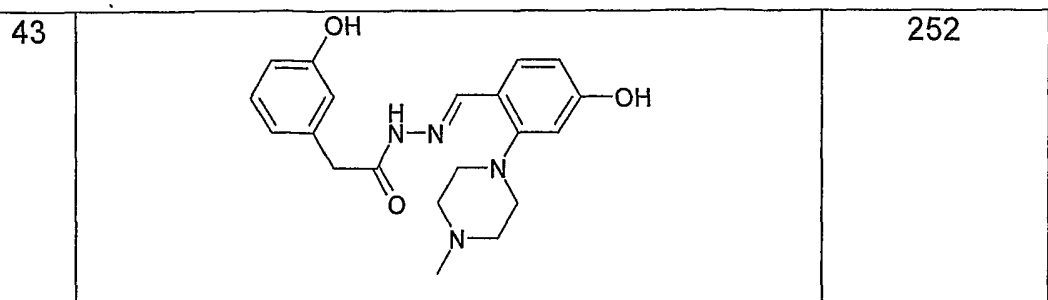
35

| | | |
|-----------|---|----------------|
| <p>24</p> |  | <p>208</p> |
| <p>25</p> |  | <p>270</p> |
| <p>26</p> |  | <p>230-232</p> |
| <p>27</p> |  | <p>125-126</p> |
| <p>28</p> |  | <p>148-149</p> |
| <p>29</p> |  | <p>144-146</p> |

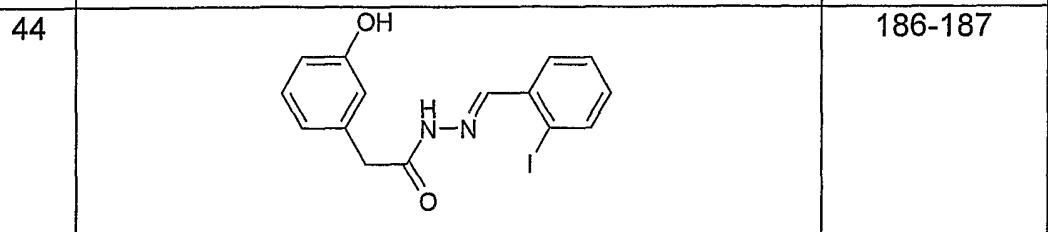
| | | | |
|----|----|---|---------|
| 5 | 30 |  | 170-171 |
| 10 | 31 |  | 128-129 |
| 15 | 32 |  | 202-203 |
| 20 | 33 |  | 187-188 |
| 25 | 34 |  | 179-180 |
| 30 | 35 |  | 202-203 |
| 35 | 36 |  | 196-197 |

| | | |
|-----------|--|-----------------------------|
| <p>5</p> | <p>37</p>  | <p>161</p> |
| <p>10</p> | <p>38</p>  | <p>192-193</p> |
| <p>15</p> | <p>39</p>  | <p>186-187</p> |
| <p>20</p> | <p>40</p>  | <p>327 (Zersetzung)</p> |
| <p>25</p> | <p>41</p>  | <p>138-140</p> |
| <p>30</p> | <p>42</p>  | <p>165-167</p> |

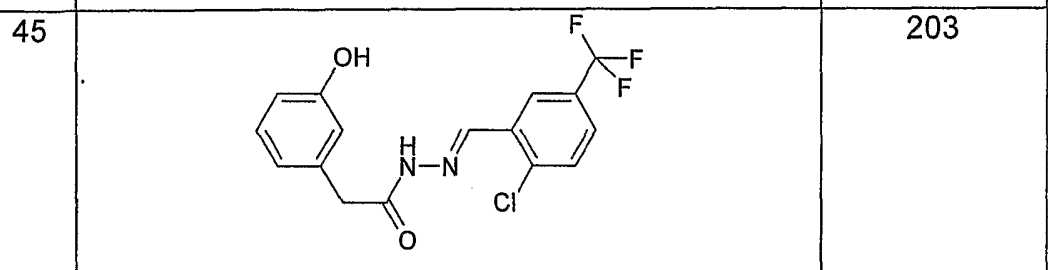
5



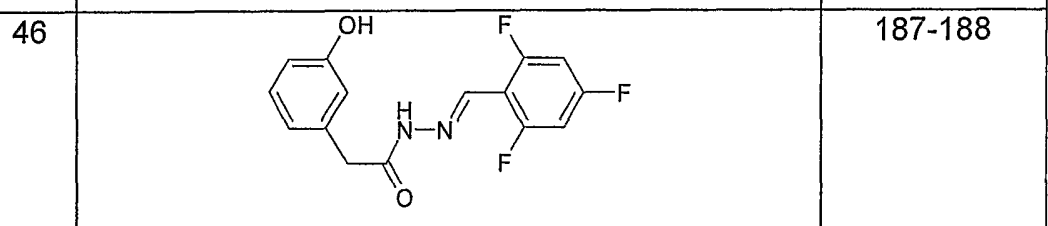
10



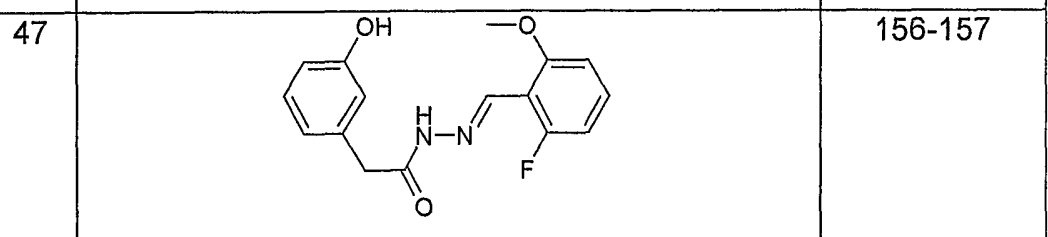
15



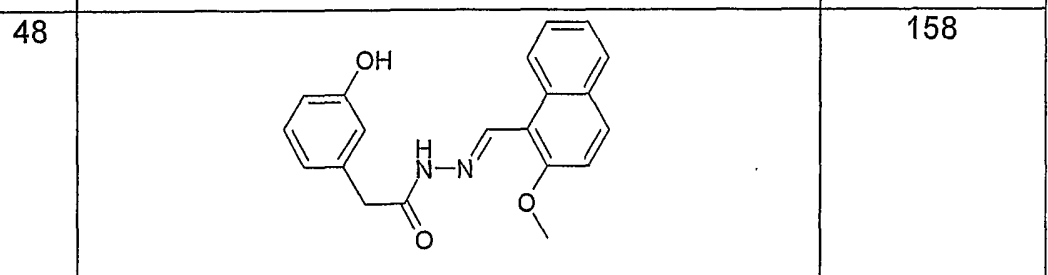
20



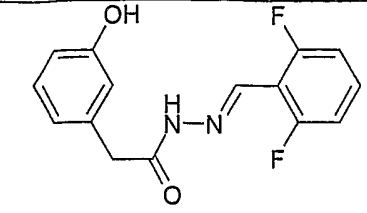
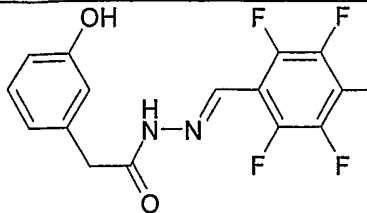
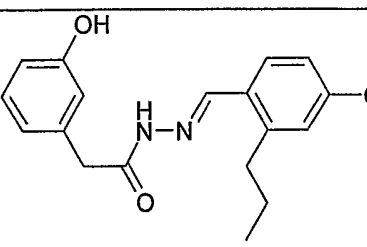
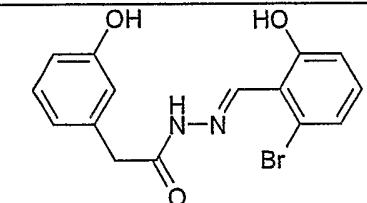
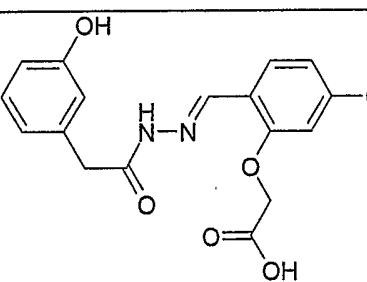
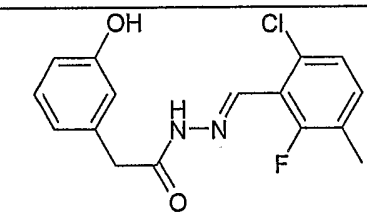
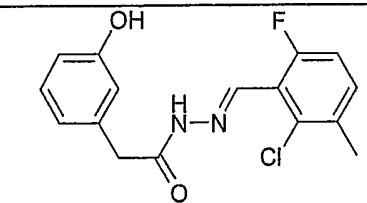
25



30



35

| | | | |
|----|----|---|---------|
| 5 | 49 |  | 175-176 |
| 10 | 50 |  | 179-180 |
| 15 | 51 |  | 197 |
| 20 | 52 |  | 198 |
| 25 | 53 |  | 200-202 |
| 30 | 54 |  | 144-145 |
| 35 | 55 |  | 184-185 |

5

10

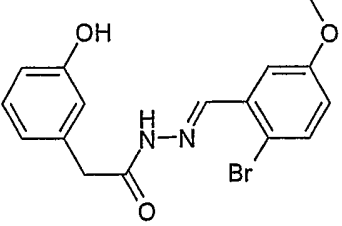
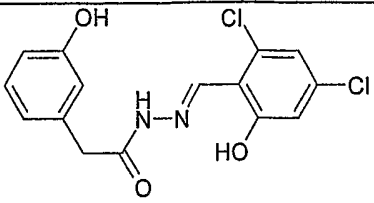
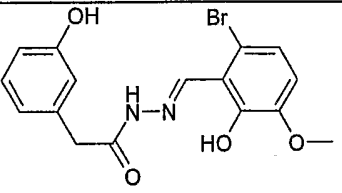
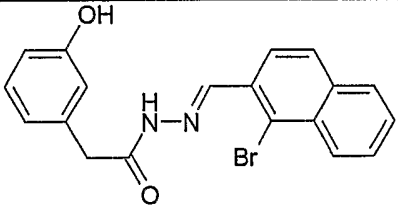
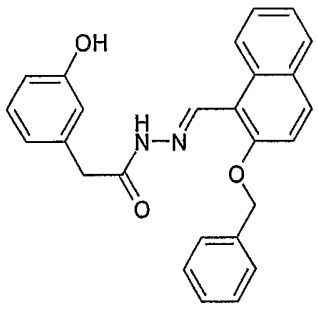
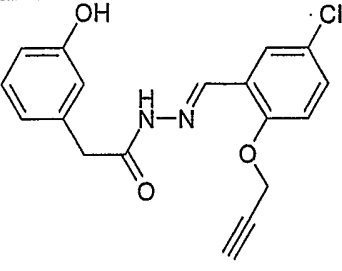
15

20

25

30

35

| | | |
|-----------|---|----------------|
| <p>56</p> |  | <p>183-184</p> |
| <p>57</p> |  | <p>202-203</p> |
| <p>58</p> |  | <p>169-170</p> |
| <p>59</p> |  | <p>227-228</p> |
| <p>60</p> |  | <p>229-230</p> |
| <p>61</p> |  | <p>203-204</p> |

| | | | |
|----|----|--|---------|
| 5 | 62 | | 171-172 |
| 10 | 63 | | 176-177 |
| 15 | 64 | | 192-193 |
| 20 | 65 | | 177-178 |
| 25 | 66 | | 151-152 |
| 30 | 67 | | 170 |
| 35 | 68 | | 236-237 |

5

10

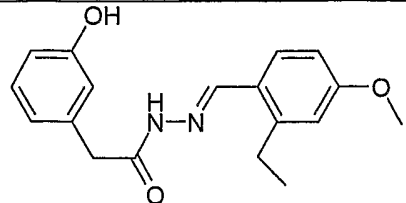
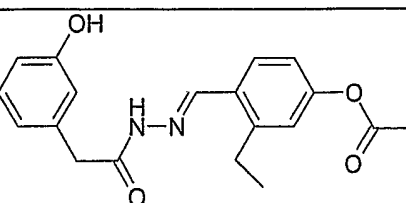
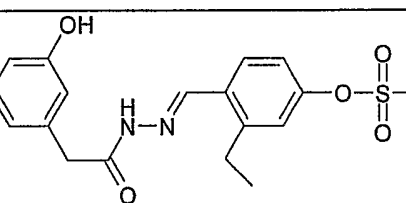
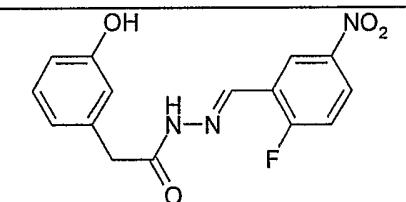
15

20

25

30

35

| | | |
|----|--|---------|
| 69 |  | 182-183 |
| 70 |  | 191-193 |
| 71 |  | 166 |
| 72 |  | 227.5 |

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g
Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit
2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abge-
füllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes
10 Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes
15 mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes,
9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g
Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt
auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese
Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g
Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke,
0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu
35 Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

20

25

30

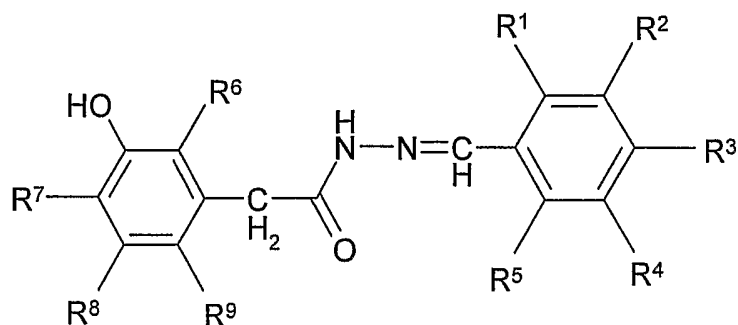
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

20

25

30

35

R^1 X, OSO_2A , Hal, CF_3 , NO_2 , $\text{N}(\text{R}^{10})_2$, CN,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{COOR}^{10}$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_o\text{COOR}^{10}$, SO_3H ,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Ar}$, $-\text{CO-Ar}$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{Het}$,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CON}(\text{R}^{10})_2$,
 $-\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CONR}^{10}\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_n\text{CON}(\text{R}^{10})_2$,
 $\text{O-}\text{[C}(\text{R}^{10})_2\text{]}_o\text{CONR}^{10}\text{N}(\text{R}^{10})_2$, NR^{10}COA , $\text{NR}^{10}\text{CON}(\text{R}^{10})_2$,
 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{A}$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$, COR^{10} , $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ oder
 $\text{S}(\text{O})_mA$,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc,
 Hal, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, CN, OSO_2A , NHSO_2A ,
 $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$, SO_2A , NH_2 , NHA, NA_2 , COOA oder COOH,

R^1 und R^2 , R^2 und R^3 ,

R^3 und R^4 oder R^4 und R^5 zusammen auch $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$,

X unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können,
 oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
OR¹⁰, N(R¹⁰)₂, NO₂, CN, Phenyl, CON(R¹⁰)₂, NR¹⁰COA,
5 NR¹⁰CON(R¹⁰)₂, NR¹⁰SO₂A, COR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, S(O)_mA,
-[C(R¹⁰)₂]_n-COOR¹⁰ und/oder -O[C(R¹⁰)₂]_o-COOR¹⁰
substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
10 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR¹⁰,
N(R¹⁰)₂, NO₂, CN, COOR¹⁰, CON(R¹⁰)₂, NR¹⁰COA,
NR¹⁰SO₂A, COR¹⁰, SO₂NR¹⁰, S(O)_mA, =S, =NR¹⁰ und/oder
15 =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
- R¹⁰ H oder A,
Hal F, Cl, Br oder I,
m 0, 1 oder 2,
n 0, 1, 2 oder 3,
20 o 1, 2 oder 3
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
25 Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
R¹ X, OSO₂A, Hal, CF₃, NO₂, CN,
30 -[C(R¹⁰)₂]_nCOOR¹⁰, O-[C(R¹⁰)₂]_oCOOR¹⁰, SO₃H,
-[C(R¹⁰)₂]_nAr, O-[C(R¹⁰)₂]_nAr, -[C(R¹⁰)₂]_nHet,
O-[C(R¹⁰)₂]_nC≡CH, O-[C(R¹⁰)₂]_nCON(R¹⁰)₂,
S(O)_mAr oder S(O)_mA,
35 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
 R^2, R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc,
Hal, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, OSO_2A , NHSO_2A ,
 $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$ oder SO_2A ,
- 10 R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 zusammen auch $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
15 Verhältnissen.
4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
 R^6, R^7, R^8, R^9 H bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
20 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
25 R^3 OH,
 R^5 H oder OH,
 $R^2, R^4, R^6,$
 R^7, R^8, R^9 H,
30 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 35 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin
X unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-6 C-Atomen,

- worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
5 Verhältnissen.
7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal
10 und/oder A substituiertes Phenyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 15 8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin
Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-
20 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
durch A, Hal, OH und/oder OA substituiert sein kann,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
25 Verhältnissen.
9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin
Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-
30 und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei-
fach durch A substituiert sein kann,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
35 Verhältnissen.

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin
 Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal,
 OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
 Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Indolyl,
 5 Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl,
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 10 Verhältnissen.
11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
 R^1 X, OSO₂A, Hal, CF₃, NO₂, CN,
 15 $-(CH_2)_nCOOR^{10}$, $O-(CH_2)_oCOOR^{10}$, SO₃H,
 $-(CH_2)_nAr$, $O-(CH_2)_nAr$, $-(CH_2)_nHet$,
 $O-(CH_2)_nC\equiv CH$, $O-(CH_2)_nCON(R^{10})_2$,
 $S(O)_mAr$ oder $S(O)_mA$,
 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc,
 20 Hal, NO₂, $(CH_2)_nAr$, $O-(CH_2)_nAr$, OSO₂A, NHSO₂A,
 $N(SO_2A)_2$ oder SO₂A,
 R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 zusammen auch CH=CH-CH=CH,
 bedeuten,
 25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin
 R^1 X, OSO₂A, Hal, CF₃, NO₂, CN,
 30 $-(CH_2)_nCOOR^{10}$, $O-(CH_2)_oCOOR^{10}$, SO₃H,
 $-(CH_2)_nAr$, $O-(CH_2)_nAr$, $-(CH_2)_nHet$,
 $O-(CH_2)_nC\equiv CH$, $O-(CH_2)_nCON(R^{10})_2$,
 35 $S(O)_mAr$ oder $S(O)_mA$,

- R^2, R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, OAc,
 Hal, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, OSO_2A , NHSO_2A ,
 $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$ oder SO_2A ,
 R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 zusammen auch $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$,
 $R^6, R^7,$
 R^8, R^9 H,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch
 Hal und/oder A substituiertes Phenyl,
 Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-
 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
 dreifach durch A, Hal, OH und/oder OA substituiert
 sein kann,
 R^{10} H oder A,
 X unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-6 C-
 Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-
 Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 0, 1 oder 2,
 n 0, 1, 2 oder 3,
 o 1, 2 oder 3
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
13. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin
 R^1 X, OSO_2A , Hal, CF_3 , NO_2 , CN,
 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{10}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{10}$, SO_3H ,

| | | |
|----|--|---|
| | | - $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{O}-\text{(CH}_2)_n\text{Ar}$, $-\text{(CH}_2)_n\text{Het}$, $\text{O}-\text{(CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{O}-\text{(CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^{10})_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}$ oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, |
| | R^3 | OH , |
| 5 | R^5 | H oder OH , |
| | R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 | zusammen auch $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, |
| | $\text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^6,$ | |
| | $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ | H , |
| 10 | Ar | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl, |
| | Het | unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A , Hal , OH und/oder OA substituiertes Furyl, Thienyl, 15 Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl, |
| | R^{10} | H oder A , |
| 20 | X | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 2-6 C- Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, |
| | A | unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C- 25 Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, |
| | Hal | F , Cl , Br oder I , |
| | m | 0, 1 oder 2, |
| | n | 0, 1, 2 oder 3, |
| 30 | o | 1, 2 oder 3 |
| | | bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen 35 Verhältnissen. |

14. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe
(3-Hydroxy-phenyl)-essigsäure-[1-(2-ethyl-4,6-dihydroxy-phenyl)-meth-(E)-ylidene]-hydrazid (1),

5

10

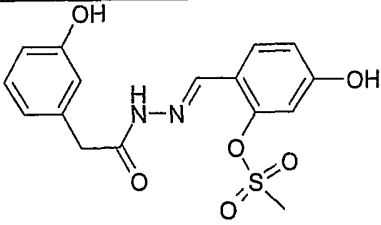
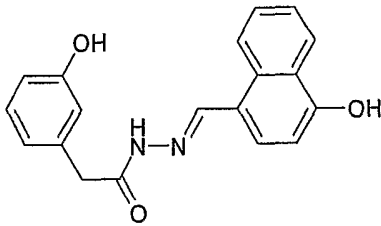
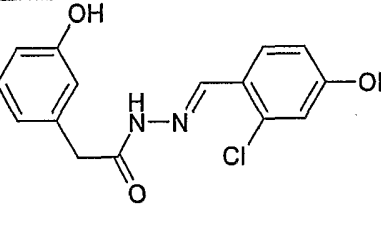
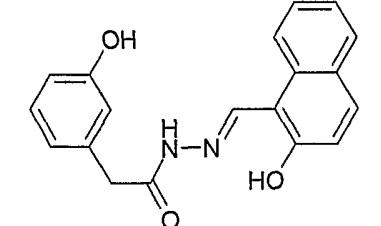
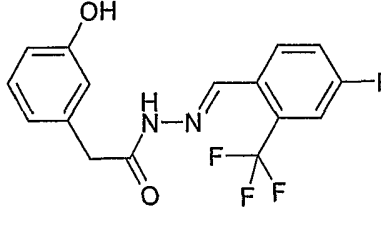
15

20

25

30

35

| Nr. | Strukturformel |
|-----|--|
| 2 |  <p>Chemical structure 2: (3-Hydroxyphenyl)acetic acid ethylidenehydrazone derivative with a 2-methyl-4,6-dihydroxyphenyl group.</p> |
| 3 |  <p>Chemical structure 3: (3-Hydroxyphenyl)acetic acid ethylidenehydrazone derivative with a 2-naphthol group.</p> |
| 4 |  <p>Chemical structure 4: (3-Hydroxyphenyl)acetic acid ethylidenehydrazone derivative with a 2-chloro-4,6-dihydroxyphenyl group.</p> |
| 5 |  <p>Chemical structure 5: (3-Hydroxyphenyl)acetic acid ethylidenehydrazone derivative with a 2-naphthol group.</p> |
| 6 |  <p>Chemical structure 6: (3-Hydroxyphenyl)acetic acid ethylidenehydrazone derivative with a 2-(trifluoromethyl)-4-fluorophenyl group.</p> |

5

10

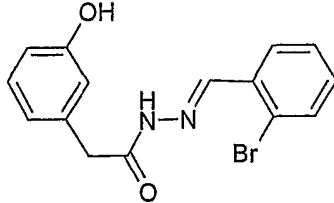
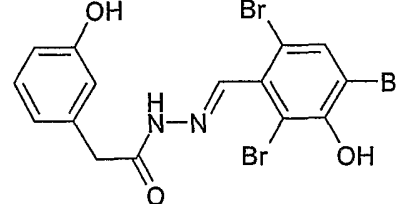
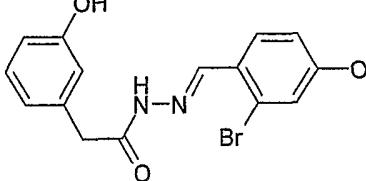
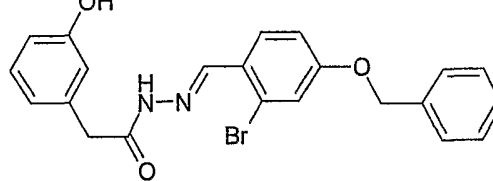
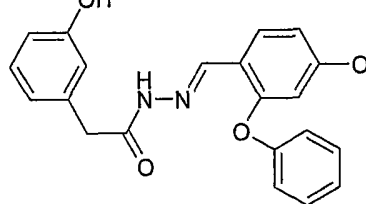
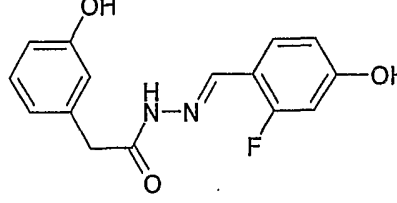
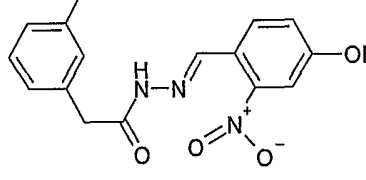
15

20

25

30

35

| | |
|----|--|
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |

5

10

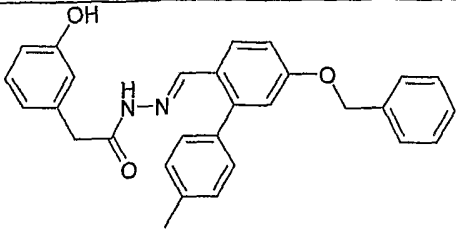
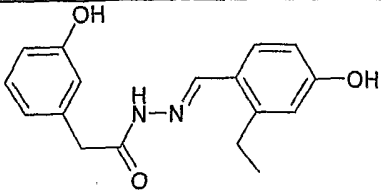
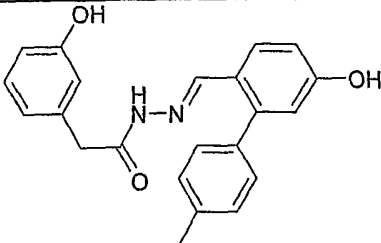
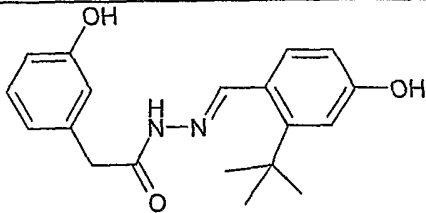
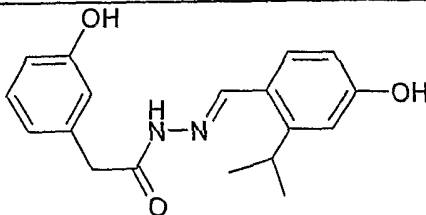
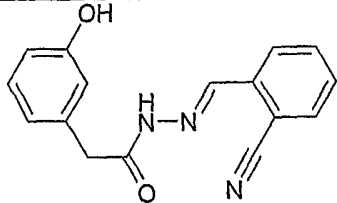
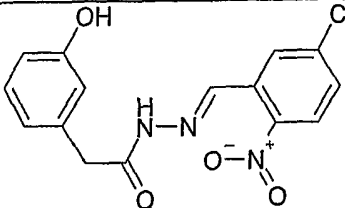
15

20

25

30

35

| | |
|----|--|
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |

5

10

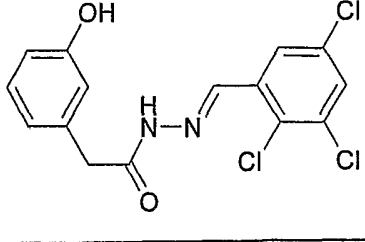
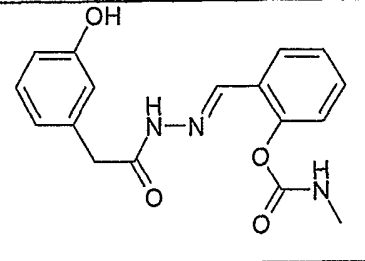
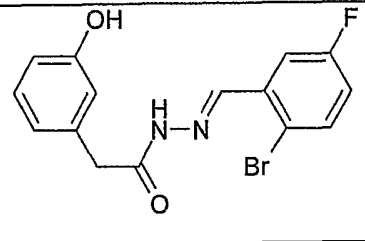
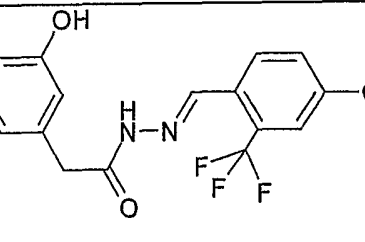
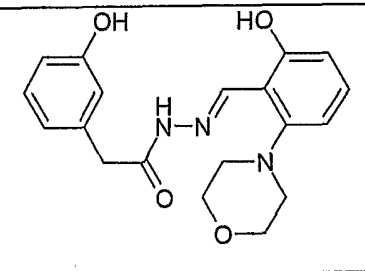
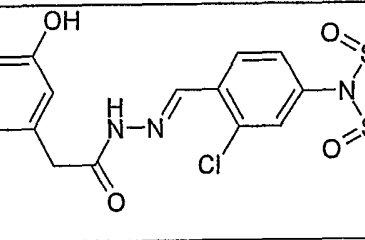
15

20

25

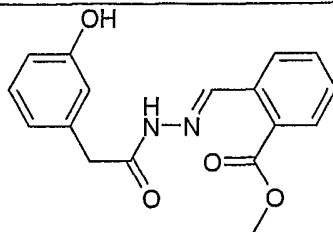
30

35

| | |
|-----------|--|
| <p>21</p> |  |
| <p>22</p> |  |
| <p>23</p> |  |
| <p>24</p> |  |
| <p>25</p> |  |
| <p>26</p> |  |

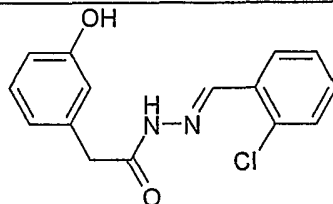
5

27



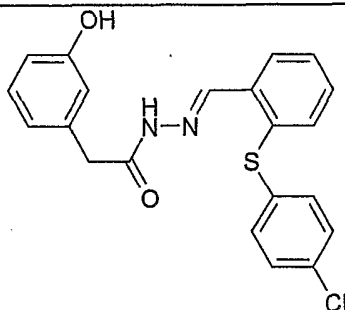
10

28



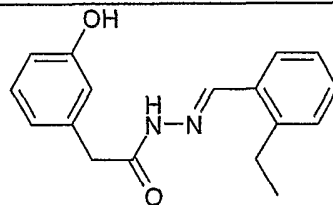
15

29



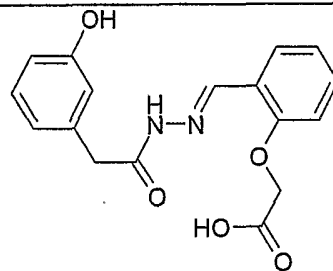
20

30



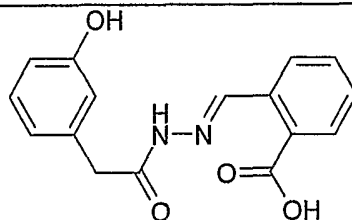
25

31



30

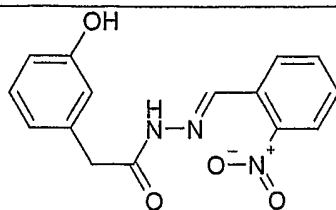
32



35

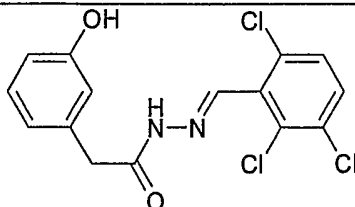
5

33



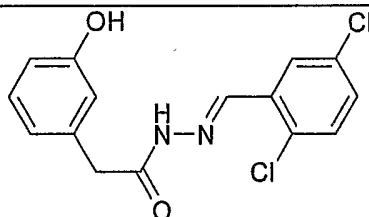
10

34



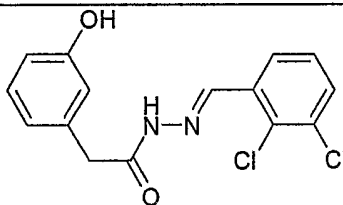
15

35



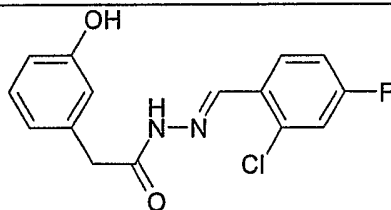
20

36



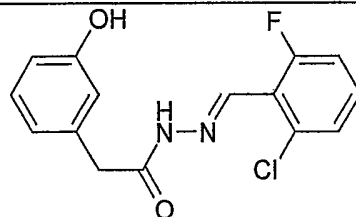
25

37



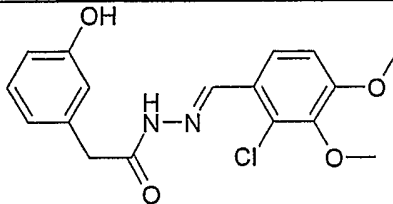
30

38

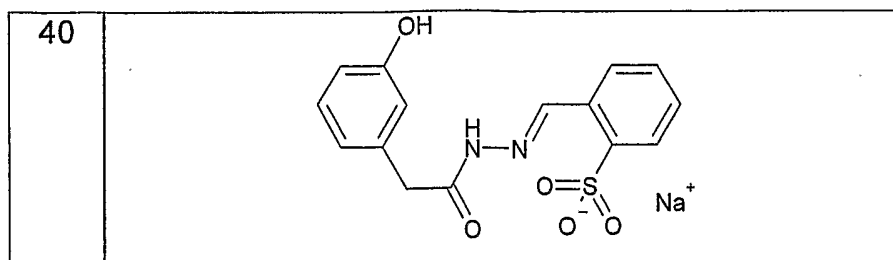


35

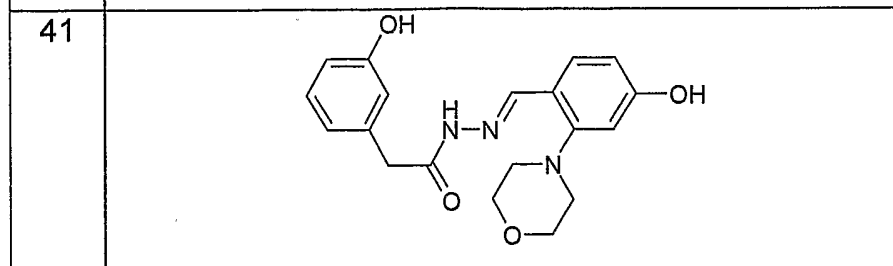
39



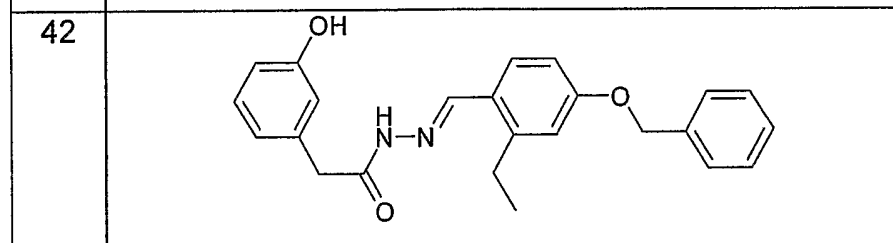
5



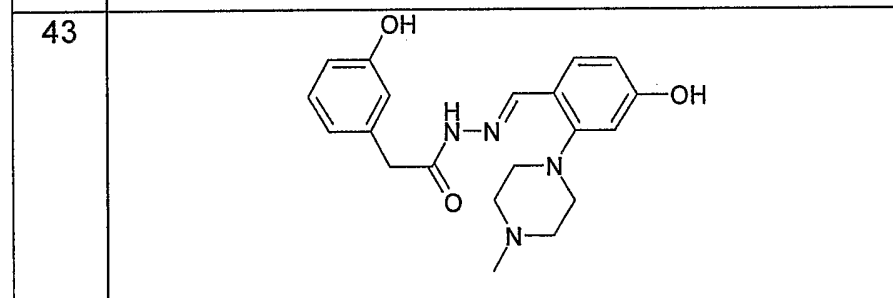
10



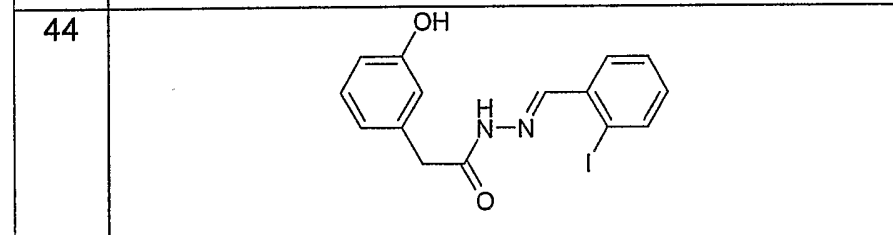
15



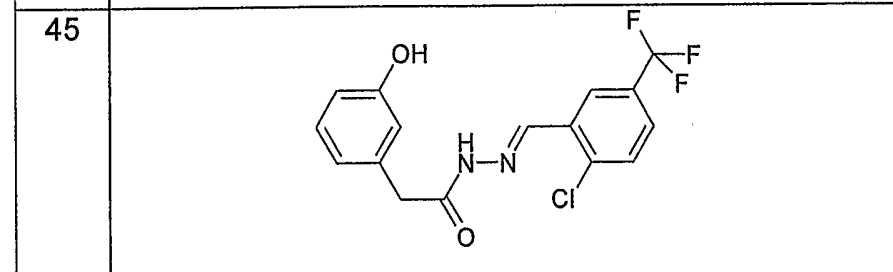
20



25



30



35

5

10

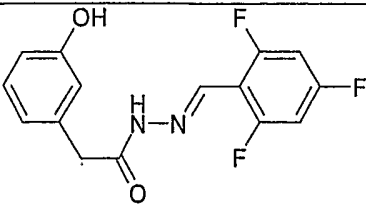
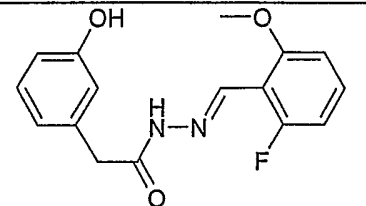
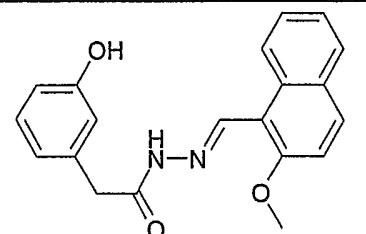
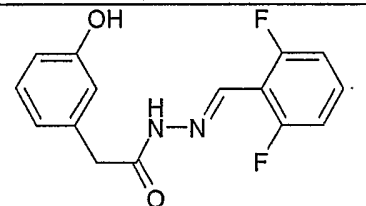
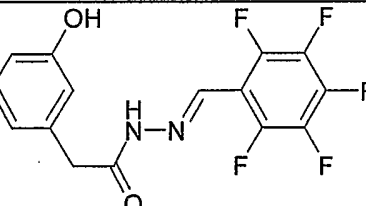
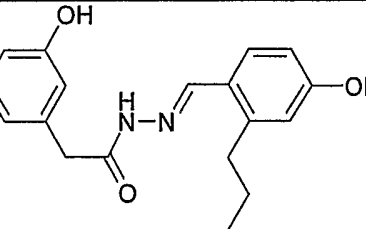
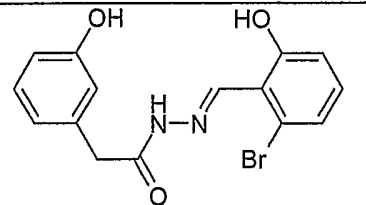
15

20

25

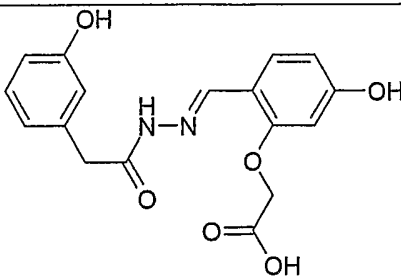
30

35

| | |
|-----------|--|
| <p>46</p> |  |
| <p>47</p> |  |
| <p>48</p> |  |
| <p>49</p> |  |
| <p>50</p> |  |
| <p>51</p> |  |
| <p>52</p> |  |

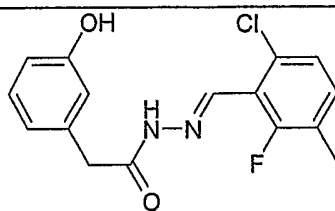
5

53



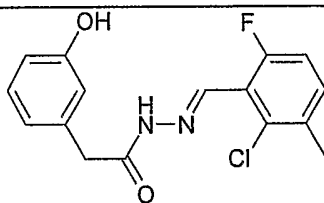
10

54



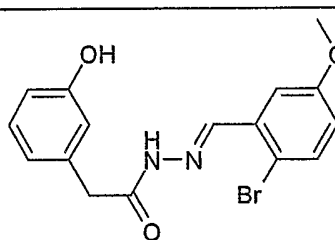
15

55



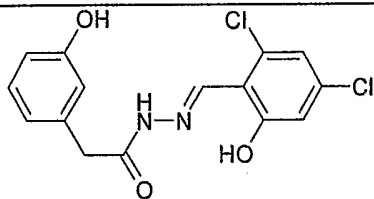
20

56



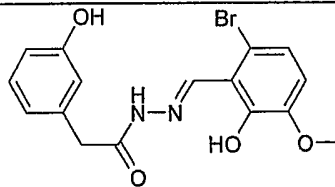
25

57



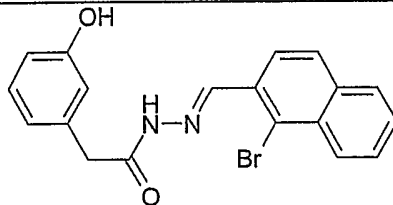
30

58

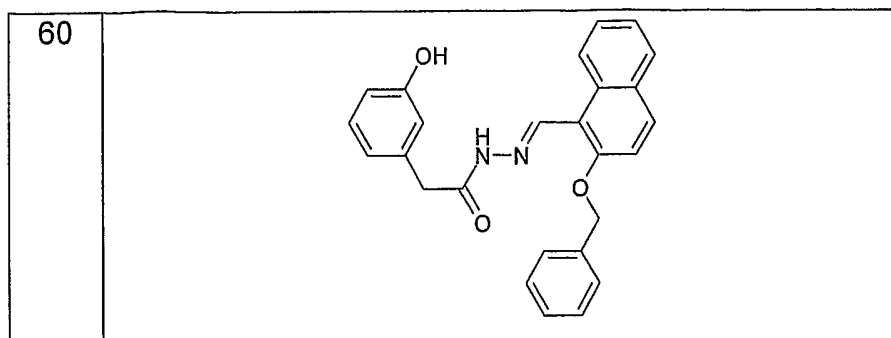


35

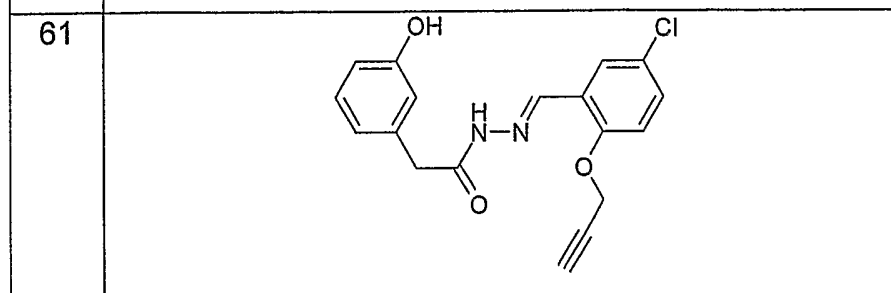
59



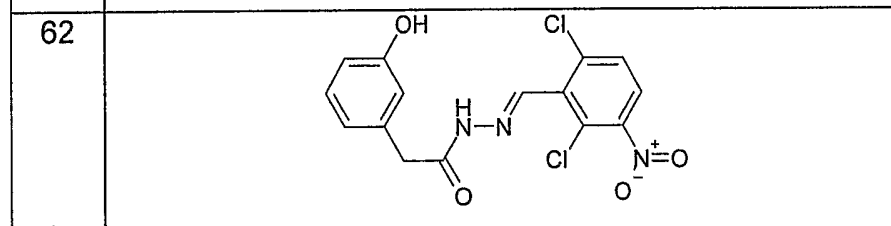
5



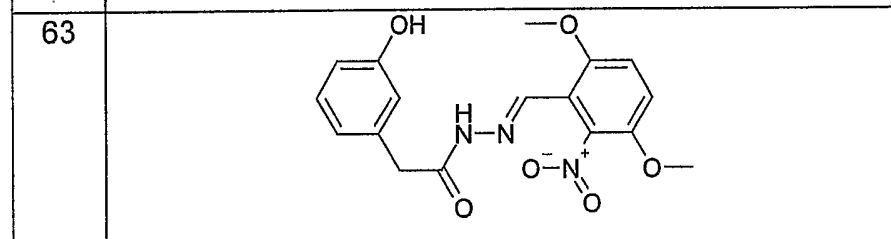
10



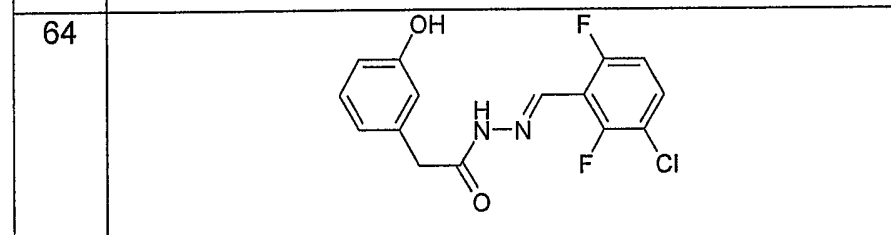
15



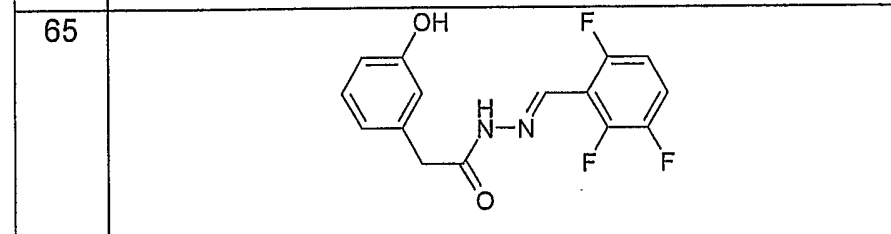
20



25



30



35

5

10

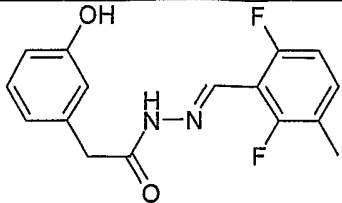
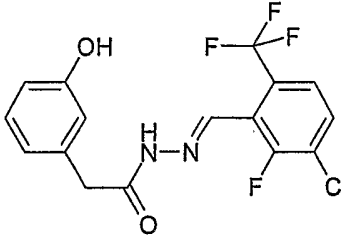
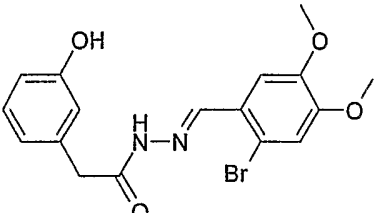
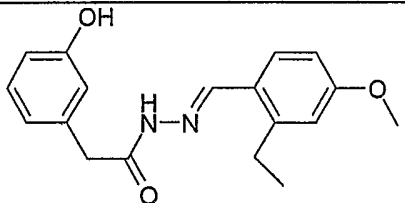
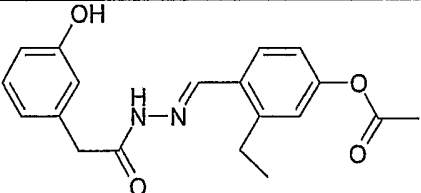
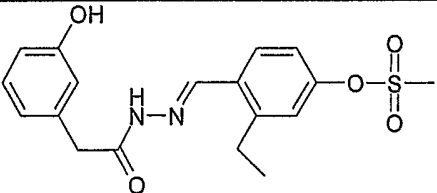
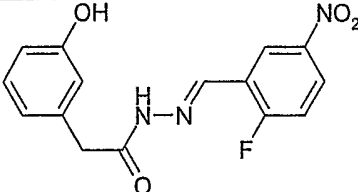
15

20

25

30

35

| | |
|----|--|
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |
| 72 |  |

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

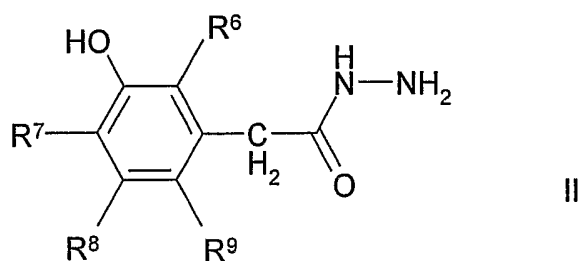
5

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-14 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

- a) eine Verbindung der Formel II

15



20

worin

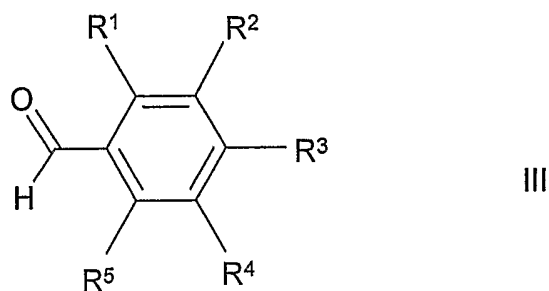
R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

25

mit

einer Verbindung der Formel III

30



35

worin

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

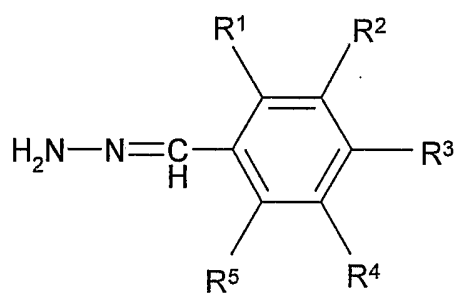
umsetzt,

oder

10

b) eine Verbindung der Formel IV

15



IV

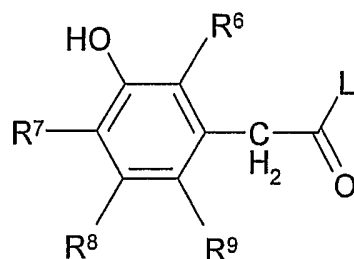
20

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

25

mit einer Verbindung der Formel V

30



V

35

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

5

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

10

16. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1-14 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

15

17. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-14, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

20

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei es sich bei der Kinase um SGK handelt.

25

19. Verwendung nach Anspruch 18 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-14, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der SGK durch die Verbindungen nach Anspruch 1-14 beeinflusst werden.

30

20. Verwendung nach Anspruch 19 von Verbindungen gemäß Anspruch 1-14, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate

35

5 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
oder Vorbeugung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom
(Dyslipidämie), systemischer und pulmonaler Hypertonie, Herzkreis-
10 lauferkrankungen und Nierenerkrankungen, allgemein bei jeglicher
Art von Fibrosen und entzündlichen Prozessen, Krebs, Tumorzellen,
Tumormetastasen, Koagulopathien, neuronaler Erregbarkeit,
Glaukom, Katarakt, bakteriellen Infektionen sowie in einer anti-
15 infektiösen Therapie, zur Steigerung der Lernfähigkeit und
Aufmerksamkeit, sowie zur Behandlung und Prophylaxe von
Zellalterung und Stress und zur Behandlung von Tinnitus.

15 21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei es sich bei Diabetes um
Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, diabetische
Neuropathie, diabetische Angiopathie und Mikroangiopathie handelt.

20 22. Verwendung nach Anspruch 20, wobei es sich bei Herzkreislauf-
erkrankungen um kardiale Fibrosen nach Myokardinfarkt,
Herzhypertrophie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose handelt.

25 23. Verwendung nach Anspruch 20, wobei es sich bei
Nierenerkrankungen um Glomerulosklerose, Nephrosklerose,
Nephritis, Nephropathie und Störung der Elektrolytausscheidung
handelt.

30 24. Verwendung nach Anspruch 20, wobei es sich bei Fibrosen und
entzündlichen Prozessen um Leberzirrhose, Lungenfibrose,
fibrosierende Pankreatitis, Rheumatismus und Arthrosen, Morbus
Crohn, chronische Bronchitis, Strahlenfibrose, Sklerodermis,
35 zystische Fibrose, Narbenbildung und Morbus Alzheimer handelt.

- 5 25. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1-14 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 10 26. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß Anspruch 1-14 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
15 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International Application No PCT/EP 2005/006047 |
|---|

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07C251/86 C07D295/12 C07C309/66 C07C311/48 C07C323/48
 C07C309/46 A61K31/15 A61P9/00 A61P3/10 A61P35/00

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)
 IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the files searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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 | WO 00/62781 A (LANG, FLORIAN; WALDEGGER, SIEGFRIED; WAGNER, CARSTEN; BROEER, STEFAN;) 26 October 2000 (2000-10-26) cited in the application claim 2 | 1,15-17, 19,25,26 |
| P,X | WO 2005/037773 A (MERCK PATENT GMBH; GERICKE, ROLF; BEIER, NORBERT; POESCHKE, OLIVER; BU) 28 April 2005 (2005-04-28) claim 4 Beispiele | 1-26 |

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are stated in annex.

Special categories of cited documents:

| | |
|---|---|
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or involve an inventive step when the document is taken alone |
| "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) | "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. |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

| | |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search 20 July 2005 | Date of mailing of the International search report 10. 08. 2005 |
|--|---|

| | |
|--|--------------------------------------|
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Fitz, W |
|--|--------------------------------------|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| |
|---|
| International Application No PCT/EP 2005/006047 |
|---|

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----------------------------|
| WO 0062781 | A | 26-10-2000 | AU 779941 B2 17-02-2005 |
| | | | AU 4297200 A 02-11-2000 |
| | | | BR 0009914 A 08-01-2002 |
| | | | CA 2369078 A1 25-10-2000 |
| | | | CN 1351496 A 29-05-2002 |
| | | | CZ 20013778 A3 12-06-2002 |
| | | | DE 19917990 A1 02-11-2000 |
| | | | EP 1171131 A1 16-01-2002 |
| | | | HU 0200819 A2 29-07-2002 |
| | | | JP 2002542196 T 10-12-2002 |
| | | | NO 20015054 A 14-12-2001 |
| | | | PL 352547 A1 25-08-2003 |
| | | | SK 14972001 A3 04-06-2002 |
| | | | ZA 200108610 A 02-01-2002 |
| ----- | ----- | ----- | ----- |
| WO 2005037773 | A | 28-04-2005 | DE 10346913 A1 04-05-2005 |
| ----- | ----- | ----- | ----- |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/006047

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C251/86 C07D295/12 C07C309/66 C07C311/48 C07C323/48
C07C309/46 A61K31/15 A61P9/00 A61P3/10 A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C 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, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|--|----------------------|
| A | WO 00/62781 A (LANG, FLORIAN; WALDEGGER, SIEGFRIED; WAGNER, CARSTEN; BROEER, STEFAN;) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 2 | 1,15-17, 19,25,26 |
| P,X | WO 2005/037773 A (MERCK PATENT GMBH; GERICKE, ROLF; BEIER, NORBERT; POESCHKE, OLIVER; BU) 28. April 2005 (2005-04-28) Anspruch 4 Beispiele | 1-26 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch 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 ausgetilgt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juli 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10. 08. 2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fitz, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/006047

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0062781 A | 26-10-2000 | DE 19917990 A1 | 02-11-2000 |
| | | AU 779941 B2 | 17-02-2005 |
| | | AU 4297200 A | 02-11-2000 |
| | | BR 0009914 A | 08-01-2002 |
| | | CA 2369078 A1 | 26-10-2000 |
| | | CN 1351496 A | 29-05-2002 |
| | | CZ 20013778 A3 | 12-06-2002 |
| | | WO 0062781 A1 | 26-10-2000 |
| | | EP 1171131 A1 | 16-01-2002 |
| | | HU 0200819 A2 | 29-07-2002 |
| | | JP 2002542196 T | 10-12-2002 |
| | | NO 20015054 A | 14-12-2001 |
| | | PL 352547 A1 | 25-08-2003 |
| | | SK 14972001 A3 | 04-06-2002 |
| | | US 2005064501 A1 | 24-03-2005 |
| | | ZA 200108610 A | 02-01-2002 |
| | | ----- | ----- |
| WO 2005037773 A | 28-04-2005 | DE 10346913 A1 | 04-05-2005 |
| | | WO 2005037773 A1 | 28-04-2005 |
| ----- | ----- | ----- | ----- |