



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 14 639 T2** 2008.03.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 531 812 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 14 639.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB03/03316**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 771 208.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/010995**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.07.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.02.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.05.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **27.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.03.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/416** (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0217757 31.07.2002 GB

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**ANGELL, Richard Martyn, London SE1 1DA, GB;
BALDWIN, Ian Robert, Hertfordshire SG1 2NY, GB;
BAMBOROUGH, Paul, Hertfordshire SG1 2NY, GB;
DEBOECK, Nigel Marc, Hertfordshire SG1 2NY,
GB; LONGSTAFF, Timothy, Hertfordshire SG1 2NY,
GB; SWANSON, Stephen, Hertfordshire SG1 2NY,
GB**

(54) Bezeichnung: **FUSIONIERTHE HETEROARYL-DERIVATE ZUR VERWENDUNG ALS P38 KINASE INHIBITOREN
ZUR BEHANDLUNG VON U.A RHEUMATISCHER ARTHRITIS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

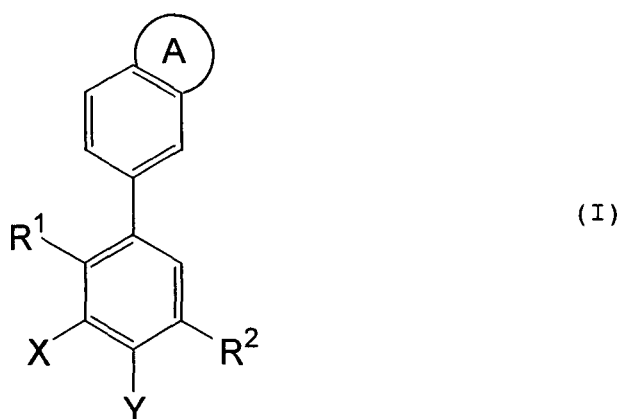
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen und ihre Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere als p38-Kinase-Inhibitoren zur Behandlung von Zuständen oder Krankheitszuständen, die durch p38-Kinase-aktivität oder durch Cytokine, die durch die Aktivität der p38-Kinase hergestellt werden, vermittelt werden. Eine Anzahl von p38-Kinase-Inhibitoren sind bereits bekannt, siehe zum Beispiel Expert Opinion an Therapeutic Patents 2000, 10(1) 25-37.

[0002] Wir haben nun eine Gruppe an neuen Verbindungen ermittelt, die Inhibitoren der p38-Kinase sind.

[0003] Entsprechend der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) bereitgestellt:



worin:

A ein kondensierter Heteroarylring mit 5 Gliedern ist, der gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, $-(CH_2)_mOR^3$, $-(CH_2)_mCO_2R^3$, $-(CH_2)_mNR^3R^4$, $-(CH_2)_mCONR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHCOR^3$, $-(CH_2)_mSO_2NR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHSO_2R^3$, $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nR^5$, einem Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern, der Stickstoff enthält, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl oder $-(CH_2)_mCO_2R^3$ substituiert ist, und einem Heteroarylring mit 5 Gliedern, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist;

R^1 ausgewählt ist aus Methyl und Chlor;

R^2 ausgewählt ist aus $-NH-CO-R^6$ und $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$;

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-(CH_2)_m$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und $-(CH_2)_m$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} ausgewählt ist;

R^5 ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu drei Halogenatomen substituiert ist, C_{2-6} -Alkenyl, das gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist, C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, das gegebenenfalls mit bis zu drei R^8 - und/oder R^9 -Gruppen substituiert ist, und Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Trifluormethyl, $-(CH_2)_r$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und $-(CH_2)_r$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^7 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, $-CONHR^{13}$, Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^8 und R^9 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-CONR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, CO_2R^{15} und Heteroaryl, oder

R^8 und R^9 verknüpft sind, um einen kondensierten Heterocyclring mit 5 Gliedern, der ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} , oder einen kondensierten Heteroarylring zu bilden;

R^{10} ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl;

R^{11} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NHCOR^{14}$, Halogen, CN, $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$, Trifluormethyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert ist;

R^{12} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl und $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$;

R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} , worin der Ring mit bis zu zwei C_{1-6} -Alkyl-Gruppen substituiert sein kann;

R^{15} C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{16} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl und $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, das gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist; R^{17} ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{16} und R^{17} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} ;

X und Y jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl und Halogen;

m ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

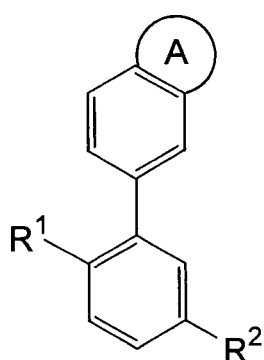
n ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

q ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

r ausgewählt ist aus 0 und 1; und

s ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3.

[0004] Entsprechend einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (IA) bereitgestellt:



(IA)

worin:

A ein kondensierter Heteroarylring mit 5 Gliedern ist, der gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, $-(CH_2)_mOR^3$, $-(CH_2)_mNR^3R^4$, $-(CH_2)_mCONR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHCOR^3$, $-(CH_2)_mSO_2NR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHSO_2R^3$, $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nR^5$, einem Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern, der Stickstoff enthält, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist, und einem Heteroarylring mit 5 Gliedern, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist;

R^1 ausgewählt ist aus Methyl und Chlor;

R^2 ausgewählt ist aus $-NH-CO-R^6$ und $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$;

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-(CH_2)_m$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und $-(CH_2)_m$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} ;

R^5 ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Trifluormethyl, $-(CH_2)_r$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und $-(CH_2)_r$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^7 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, $CONHR^{13}$, Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^8 und R^9 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, COR^{15} , CO_2R^{15} und Heteroaryl, oder

R^8 und R^9 verknüpft sind, um einen kondensierten Heterocyclring mit 5 Gliedern zu bilden, der ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} ;

R^{10} ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl;

R^{11} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NHCOR^{14}$, Halogen, CN, $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$, Trifluormethyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert

ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert ist;

R^{12} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl und $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$;

R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} , worin der Ring mit bis zu zwei C_{1-6} -Alkyl-Gruppen substituiert sein kann;

R^{15} C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{16} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl und $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, das gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist,

R^{17} ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{16} und R^{17} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} ;

m ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

n ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

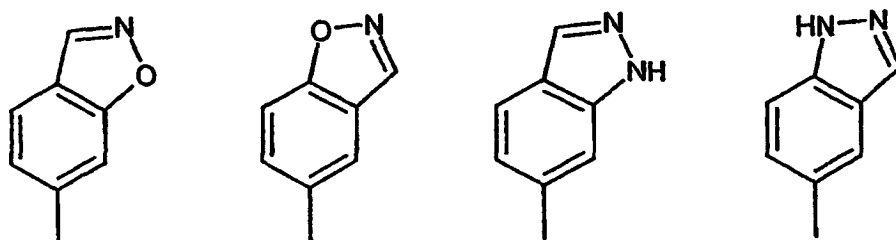
q ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

r ausgewählt ist aus 0 und 1; und

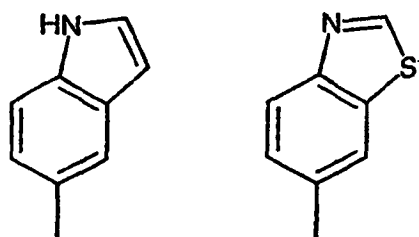
s ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

Repräsentative Beispiele für A schließen kondensierte Heteroaryl-Ringe mit 5 Gliedern ein, die bis zu zwei Heteroatome enthalten, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Bevorzugte kondensierte Heteroaryl-Ringe mit 5 Gliedern schließen Ringe ein, die bis zu zwei Heteroatome enthalten, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff und Stickstoff, insbesondere Ringe, die zwei Heteroatome enthalten, die ausgewählt sind aus Sauerstoff und Stickstoff, wie zum Beispiel Ringe, die ein Stickstoffatom und ein zusätzliches Heteroatom enthalten, das ausgewählt ist aus Sauerstoff und Stickstoff.

[0005] In einer Ausführungsform wird A ausgewählt aus kondensierten Pyrazolyl- und Isoxazolyl-Ringen, wie zum Beispiel solche, die nachfolgend gezeigt sind:



[0006] In einer weiteren Ausführungsform wird A ausgewählt aus kondensierten Pyrrolyl- und Thiazolyl-Ringen, wie zum Beispiel solche, die nachfolgend gezeigt sind:



[0007] Der Ring A kann gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert sein, die an jeder Position des Ringes lokalisiert sind. Vorzugsweise ist Ring A mit einem Substituenten substituiert.

[0008] In einer Ausführungsform ist A gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert, die unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, $-(CH_2)_mOR^3$, $-(CH_2)_mNR^3R^4$, $-(CH_2)_mCONR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHCOR^3$, $-(CH_2)_mSO_2NR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHSO_2R^3$, $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nR^5$, einem Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern, der einen Stickstoff enthält, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist, und einem Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist.

[0009] Repräsentative Beispiele für Substituenten für A schließen C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, insbesondere $-(CH_2)_m$ -Cyclopropyl; $-(CH_2)_mCO_2R^3$; $-(CH_2)_mNR^3R^4$; $-(CH_2)_mCONR^3R^4$; $-(CH_2)_mNHCOR^3$; $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nR^5$; und einen Heterocyclring mit 5 oder 6 Gliedern, der Stickstoff enthält, insbesondere 4-Piperidiny, das gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl oder $-(CH_2)_mCO_2R^3$ substituiert ist, ein.

[0010] Typische Substituenten für A schließen C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, $-(CH_2)_mOR^3$, $-(CH_2)_mNR^3R^4$, $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nR^5$ und einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der Stickstoff enthält, insbesondere Piperazinyl und Piperidinyl, wie zum Beispiel 4-Piperidinyl, ein.

[0011] Ein repräsentatives Beispiel für R^1 ist Methyl. In einer Ausführungsform ist R^2 $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$. Repräsentative Beispiele für R^3 schließen Wasserstoff; C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppe substituiert ist, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, t-Butyl oder 2,2-Dimethylpropyl, die gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert sind; $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, insbesondere $-(CH_2)_m$ Cyclopropyl; $-(CH_2)_m$ -Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist; und $-(CH_2)_m$ -Heteroaryl, insbesondere Thiazolyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, ein.

[0012] Weitere repräsentative Beispiele für R^3 schließen Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl, das mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, insbesondere 1,3-Dihydroxyprop-2-yl, ein.

[0013] Repräsentative Beispiele für R^4 schließen Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl, wie zum Beispiel Methyl, ein. Insbesondere ist ein repräsentatives Beispiel für R^4 Wasserstoff.

[0014] In einer Ausführungsform bilden R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} , insbesondere einen Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder 4-Methylpiperazinyl- oder Morpholinyl-Ring.

[0015] In einer Ausführungsform ist R^5 ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist.

[0016] Repräsentative Beispiele für R^5 schließen C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu drei Halogenatomen substituiert ist, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl und n-Hexyl, die mit bis zu drei Halogenatomen substituiert sind; C_{2-6} -Alkenyl, das gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist, insbesondere Ethenyl, das gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist; C_{3-7} -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl; Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, insbesondere ein Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern, der mindestens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wie zum Beispiel Furyl, Thienyl, Isoxazolyl, Imidazolyl oder Pyrazolyl, die gegebenenfalls mit bis zu drei R^8 - und/oder R^9 -Gruppen substituiert sind; und Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, ein.

[0017] Weitere repräsentative Beispiele für R^5 schließen C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und einen Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern ein, der mindestens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, der gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, insbesondere Thienyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist.

[0018] Repräsentative Beispiele für R^6 schließen $-(CH_2)_l$ -Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, ein, insbesondere in einem Heteroaryl mit 5 oder 6 Gliedern, das mindestens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, zum Beispiel Pyridinyl, das gegebenenfalls mit $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$ substituiert ist, Furyl oder Thienyl.

[0019] Repräsentative Beispiele für R^7 schließen C_{3-7} -Cycloalkyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, ein. In einer Ausführungsform ist R^7 ausgewählt aus C_{3-6} -Cycloalkyl, wie zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, insbesondere Cyclopropyl; Phenyl, das gegebenenfalls mit C_{1-4} -Alkoxy substituiert ist, insbesondere Methoxy, oder $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$; und ein Heteroaryl ein, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, insbesondere ein Heteroaryl mit 5 oder 6 Gliedern, das mindestens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, zum Beispiel Pyridinyl, Thiazolyl oder Thiadiazolyl. In einer weiteren Ausführungsform ist R^7 C_{3-6} -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl.

[0020] In einer Ausführungsform sind R^8 und R^9 jeweils unabhängig ausgewählt aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-COR^{15}$, $-CO_2R^{15}$ und Heteroaryl.

[0021] Repräsentative Beispiele für R^8 und R^9 schließen Halogen, insbesondere Chlor und Fluor; Cyano; Trifluormethyl; Nitro; C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl oder n-Butyl; C_{1-4} -Alkoxy, insbesondere Methoxy; $-CONR^{13}R^{14}$; $-COR^{15}$; $-CO_2R^{15}$ und Heteroaryl ein, insbesondere einen Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern, der bis zu zwei Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Stickstoff und Sau-

erstoff, zum Beispiel Isoxazolyl.

[0022] Weitere repräsentative Beispiele für R^8 und R^9 schließen Halogen, insbesondere Fluor, Cyano, Trifluormethyl, C_{1-4} -Alkoxy, insbesondere Methoxy, COR^{15} , CO_2R^{15} und Heteroaryl ein, insbesondere einen Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern, der bis zu zwei Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Stickstoff und Sauerstoff, zum Beispiel Isoxazolyl.

[0023] In einer anderen Ausführungsform sind R^8 und R^9 verknüpft, um einen kondensierten Heterocycl-Ring mit 5 Gliedern zu bilden, der ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} .

[0024] Repräsentative Beispiele schließen R^8 und R^9 ein, wobei sie verknüpft sind, um einen kondensierten Heterocycl-Ring mit 5 Gliedern, der Sauerstoff enthält, oder einen kondensierten Heteroaryl-Ring mit 5 Gliedern zu bilden, der bis zu drei Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus Sauerstoff und Stickstoff.

[0025] Ein weiteres repräsentatives Beispiel ist worin R^8 und R^9 verknüpft sind, um einen kondensierten Heterocycl-Ring mit 5 Gliedern zu bilden, der Sauerstoff enthält.

[0026] Repräsentative Beispiele für R^{11} und R^{12} schließen C_{1-4} -Alkoxy, insbesondere Methoxy, und $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$ ein.

[0027] Repräsentative Beispiele für R^{13} und R^{14} schließen Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Wasserstoff und Methyl, ein.

[0028] Repräsentative Beispiele für R^{15} schließen C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Methyl, ein.

[0029] In einer Ausführungsform bilden R^{16} und R^{17} zusammen mit Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern, der gegebenenfalls ferner ein zusätzliches Sauerstoffatom enthält, insbesondere Pyrrolidinyl oder Morpholino.

[0030] In einer Ausführungsform sind X und Y jeweils unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff, Chlor und Fluor. Repräsentative Beispiele für X schließen Wasserstoff und Fluor ein. Ein repräsentatives Beispiel für Y ist Wasserstoff. In einer weiteren Ausführungsform sind X und Y jeweils Wasserstoff.

[0031] In einer Ausführungsform ist m ausgewählt aus 0, 1 und 2, insbesondere 0 und 1.

[0032] Repräsentative Beispiele für n schließen 0, 1 und 2 ein. Weitere repräsentative Beispiele für n schließen 0 und 1 ein.

[0033] Repräsentative Beispiele für q schließen 0 und 1 ein, insbesondere 0.

[0034] Ein repräsentatives Beispiel für r ist 0.

[0035] Ein repräsentatives Beispiel für s ist 0.

[0036] Es ist selbstverständlich, daß die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von besonderen und bevorzugten Gruppen, die oben beschrieben sind, umfaßt. Es ist ebenfalls selbstverständlich, daß die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I) umfaßt, worin eine besondere Gruppe oder ein Parameter, zum Beispiel R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , m, q oder s mehr als einmal vorkommen können. In solchen Verbindungen ist es verständlich, daß jede Gruppe oder jeder Parameter unabhängig ausgewählt wird aus den aufgelisteten Werten.

[0037] Besondere erfindungsgemäße Verbindungen schließen solche, die in den Beispielen erwähnt werden, ein. Spezifische Beispiele, die genannt werden können, schließen folgende ein:

N-[4-Methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]-2-pyrrolidin-1-ylisonicotinamid,
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
N-Cyclopropyl-3-{1-[(3-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid,
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(methylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
N-Cyclopropyl-3-{1-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid,
N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(4-morpholinyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid,

N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-oxo-2-(1,3-thiazol-2-ylamino)ethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(4-morpholinylmethyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(1-pyrrolidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-[1-(ethylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid, N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 3-{1-[(2-Cyanophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(3-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(propylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(methylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 3-[1-(Butylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid,
 3-{1-[(5-Chlor-2-thienyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-{1-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-[1-(ethylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid,
 3-{1-[(2-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(2-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-{1-[(2,5-difluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-5-{1-[(2-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid und
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[3-methyl-1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid.

[0038] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff "Alkyl" auf geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffketten, die eine spezifisch Anzahl an Kohlenstoffatomen enthalten. Zum Beispiel meint C₁₋₆-Alkyl ein geradkettiges oder verzweigt-kettiges Alkyl, das mindestens 1 und höchstens 6 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele für "Alkyl" wie hier verwendet, schließen uneingeschränkt Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, Isobutyl, Isopropyl und t-Butyl ein. Eine C₁₋₄-Alkyl-Gruppe ist vorzugsweise zum Beispiel Methyl, Ethyl, Isopropyl oder t-Butyl. Die Alkyl-Gruppen können gegebenenfalls mit ein oder mehreren Fluoratomen substituiert sein, zum Beispiel Trifluormethyl.

[0039] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Alkenyl" auf geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffketten, die die spezifische Anzahl an Kohlenstoffatomen und mindestens eine Doppelbindung enthalten. Zum Beispiel meint C₂₋₆-Alkenyl ein geradkettiges oder verzweigt-kettiges Alkenyl, das mindestens 2 und höchstens 6 Kohlenstoffatome und mindestens eine Doppelbindung enthält. Beispiele für "Alkenyl", wie hier verwendet, schließen uneingeschränkt Ethenyl, 2-Propenyl, 3-Butenyl, 2-Butenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 3-Methylbut-2-enyl, 3-Hexenyl und 1,1-Dimethylbut-2-enyl ein.

[0040] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Alkoxy" auf eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkoxy-Gruppe, zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Prop-2-oxy, Butoxy, But-2-oxy, 2-Methylprop-1-oxy, 2-Methylprop-2-oxy, Pentoxy oder Hexyloxy. Eine C₁₋₄-Alkoxy-Gruppe ist vorzugsweise zum Beispiel Methoxy oder Ethoxy.

[0041] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Cycloalkyl" auf einen nicht-aromatischen Kohlenwasserstoff-Ring, der die spezifizierte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthält, und der gegebenenfalls bis zu einer Doppelbindung enthalten kann. Zum Beispiel meint C₃₋₇-Cycloalkyl einen nichtaromatischen Ring, der mindestens 3 und höchstens 7 Ringkohlenstoffatome enthält. Beispiele für "Cycloalkyl", wie hier verwendet, schließen uneingeschränkt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl ein. Eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe ist vorzugsweise zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

[0042] Wie hier verwendet, beziehen sich die Begriffe "Heteroaryl-Ring" und "Heteroaryl", sofern nicht anderweitig definiert, auf einen monocyclischen ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ring mit 5 bis 7 Gliedern, der mindestens ein Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Vorzugsweise hat der Heteroaryl-Ring 5 oder 6 Ringatome. Beispiele für Heteroaryl-Ringe schließen uneingeschränkt Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Triazinyl ein. Der Ring kann gegebenenfalls mit ein oder mehreren Substituenten substituiert sein, die unabhängig ausgewählt sind aus

C₁₋₆-Alkyl und Oxy.

[0043] Wie hier verwendet, beziehen sich die Begriffe "Heterocyclyl-Ring" oder "Heterocyclyl", sofern nicht anderweitig definiert, auf einen monocyclischen gesättigten Kohlenwasserstoff-Ring mit 3 bis 7 Gliedern, der mindestens ein Heteroatom enthält, das unabhängig ausgewählt ist aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Vorzugsweise hat der Heterocyclyl-Ring 5 oder 5 Ringatome. Beispiele für Heterocyclyl-Gruppen schließen uneingeschränkt Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholino, Tetrahydropyran-yl, Tetrahydrofuranyl und Thiomorpholino ein. Der Ring kann gegebenenfalls mit ein oder mehreren Substituenten substituiert sein, die unabhängig ausgewählt sind aus ^c1-6 Alkyl und Oxy.

[0044] Wie hier verwendet, beziehen sich die Begriffe "Halogen" oder "Halo" auf die Elemente Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugte Halogene sind Fluor, Chlor und Brom. Ein besonders bevorzugtes Halogen ist Fluor oder Chlor.

[0045] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "Solvat" auf einen Komplex variabler Stöchiometrie, der durch einen gelösten Stoff (in dieser Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz davon) und einem Lösungsmittel gebildet wird. Solche für den Zweck der Erfindung verwendete Lösungsmittel können die biologische Aktivität des gelösten Stoffes nicht stören. Beispiele für geeignete Lösungsmittel schließen Wasser, Methanol, Ethanol und Essigsäure ein. Vorzugsweise ist das verwendete Lösungsmittel ein pharmazeutisch annehmbares Lösungsmittel. Beispiele für geeignete pharmazeutisch annehmbare Lösungsmittel schließen Wasser, Ethanol und Essigsäure ein. Alle solche Lösungsmittel sind innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

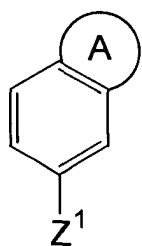
[0046] Bestimmte Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen vorliegen (z.B. können sie ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten oder können cis-trans-Isomerie vorweisen). Die individuellen Stereoisomere (Enantiomere und Diastereomere) und Gemische dieser sind innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Die vorliegende Erfindung umfaßt ebenfalls die individuellen Isomere der Verbindungen, die durch die Formel (I) dargestellt sind, als Gemische mit Isomeren davon, worin ein oder mehrere chirale Zentren invertiert sind. In gleicher Weise ist es verständlich, daß Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen anders als die in der Formel gezeigten existieren können, und diese sind ebenfalls innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0047] Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfaßt, und können zum Beispiel Säureadditionssalze umfassen, die aus der Umsetzung einer Säure mit einem basischen Stickstoffatom, das in einer Verbindung der Formel (I) vorliegt, hervorgehen.

[0048] Salze, die vom Begriff "pharmazeutisch annehmbare Salze" umfaßt sind, beziehen sich auf nicht-toxische Salze der Verbindungen dieser Erfindung. Repräsentative Salze schließen die folgenden Salze ein: Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bisulfat, Bitartrat, Borat, Bromid, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Clavulanat, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glycolylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Iodid, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Laurat, Malst, Malest, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Monokaliummaleat, Mucat, Napsylat, Nitrat, N-Methylglucamin, Oxalat, Pamoat (Embonat), Palmittat, Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Kalium, Salicylat, Natrium, Stearat, Subacetat, Succinat, Tannst, Tartrat, Teoclat, Tosylat, Triethiodid, Trimethylammonium und Valerat. Andere Salze, die nicht pharmazeutisch annehmbar sind, können nützlich in der Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung sein, und diese bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung.

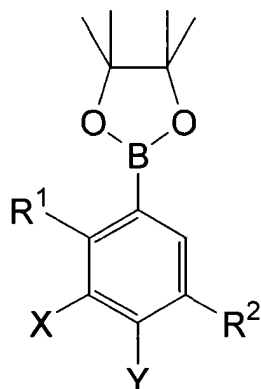
[0049] Die Verbindungen dieser Erfindung können durch eine Vielzahl an Verfahren, einschließlich der Standardchemie, hergestellt werden. Jede zuvor definierte Variable behält sofern nicht anderweitig angegeben ihre zuvor definierte Bedeutung. Illustrative allgemeine Syntheseverfahren sind nachfolgend aufgeführt, und spezifische Verbindungen der Erfindung werden dann in den Arbeitsbeispielen hergestellt.

[0050] Eine Verbindung der Formel (I) kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (II)

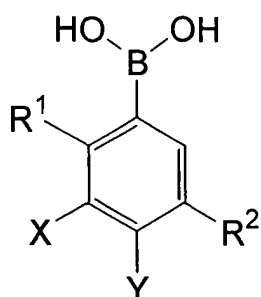


(II)

worin A wie zuvor definiert ist und Z^1 Halogen ist, insbesondere Brom, mit einer Verbindung der Formel (IIIA) oder (IIIB):



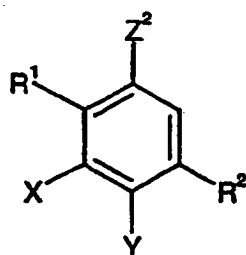
(IIIA)



(IIIB)

worin R^1 , R^2 , X und Y wie zuvor definiert sind, in Gegenwart eines Katalysators, zum Beispiel Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, hergestellt werden.

[0051] Eine Verbindung der Formel (IIIA) kann durch zum Beispiel Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV)

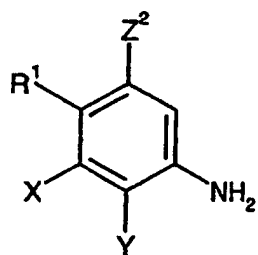


(IV)

worin R^1 , R^2 , X und Y wie zuvor definiert sind, und Z^2 Halogen ist, insbesondere Iod, mit Bis(pinnacolato)diboron, [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]-dichlorpalladium(II)-Komplex ($\text{PdCl}_2(\text{ppdf})$) und Kaliumacetat in einem Lösungsmittel wie DMF hergestellt werden.

[0052] Eine Verbindung der Formel (IIIB) kann durch zum Beispiel Umsetzen einer Verbindung der Formel (IV) wie zuvor beschrieben mit n-Butyllithium und Triisopropylborat in einem Lösungsmittel wie THF hergestellt werden.

[0053] Wenn R^2 -NH-CO- R^6 ist, kann eine Verbindung der Formel (IV) durch Umsetzen eines Amins der Formel (V)



(V)

worin R^1 , X, Y und Z^2 wie zuvor definiert sind, mit einer Säureverbindung der Formel (VI)

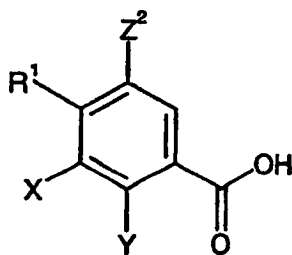


(VI)

worin R^6 wie zuvor definiert ist, unter Amid-bildenden Bedingungen hergestellt werden.

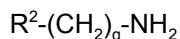
[0054] Geeignete Amid-bildende Bedingungen sind fachbekannt und schließen die Zugabe einer Base wie DIPEA zu einem Gemisch des Amins der Formel (V), der Säure der Formel (VI) und HATU in einem Lösungsmittel wie DMF ein.

[0055] Alternativ, wenn $R^2-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$ ist, kann eine Verbindung der Formel (IV) einfach aus einer entsprechenden Säureverbindung der Formel (VII)



(VII)

worin R^1 , X, Y und Z^2 wie zuvor definiert sind, durch Umwandlung der Säure in eine aktivierte Form der Säure, zum Beispiel das Säurechlorid, durch Behandlung mit zum Beispiel Thionylchlorid und dann Umsetzen der aktivierten Säure, wobei diese mit einer Amin-Verbindung der Formel (VIII)

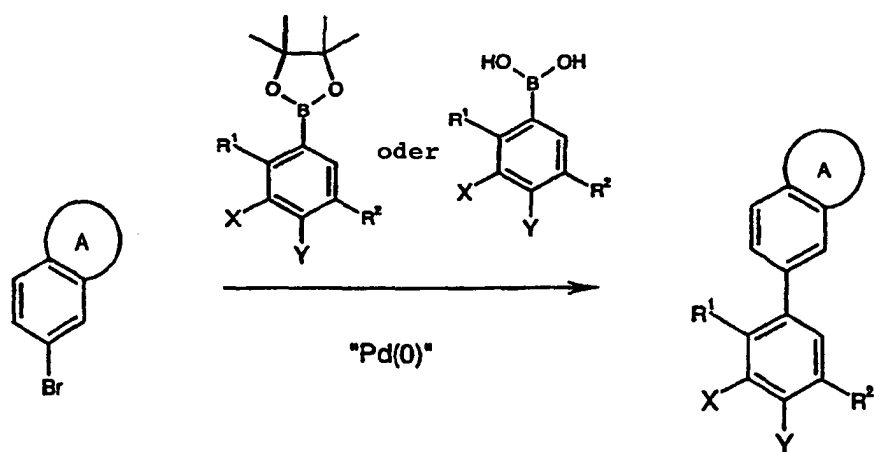


(VIII)

gebildet wird, worin R^7 wie zuvor definiert ist, unter Amid-bildenden Bedingungen hergestellt werden.

[0056] Geeignete Amid-bildende Bedingungen sind fachbekannt und schließen das Behandeln einer Lösung der Säure der Formel (VII) oder der aktivierten Form davon in zum Beispiel DMF mit einem Amin der Formel (VIII) in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Triethylamin ein.

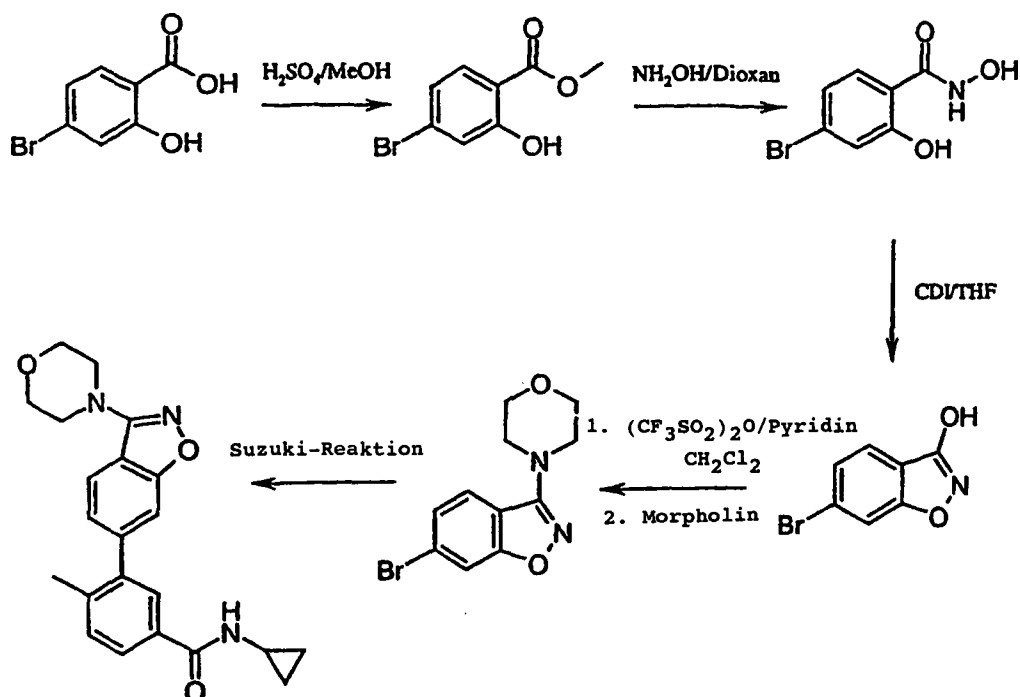
[0057] Zum Beispiel umfaßt ein allgemeines Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) die Reaktion, die nachfolgend in Schema 1 dargelegt ist.



Schema 1

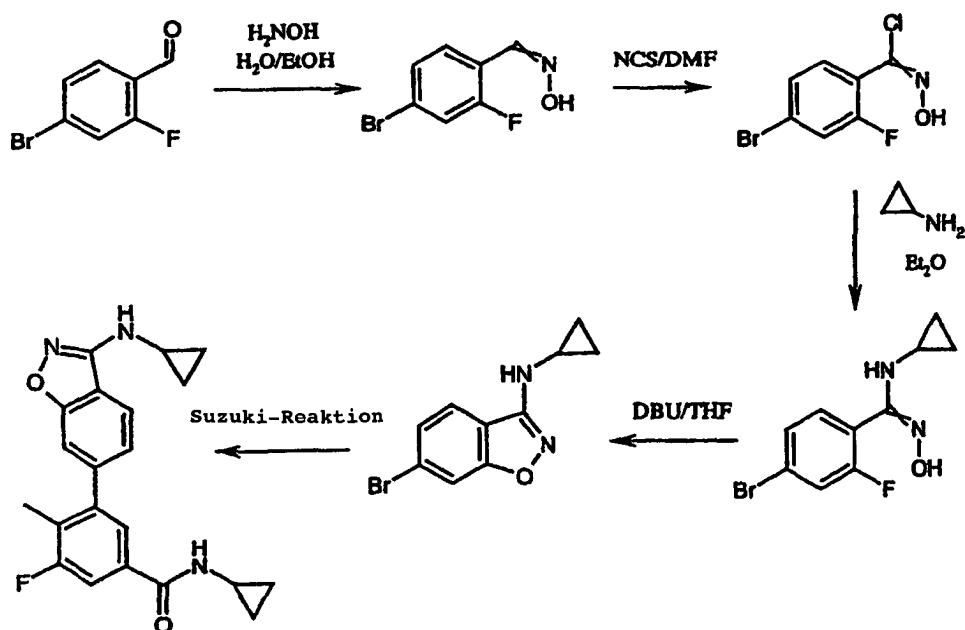
[0058] Alternativ umfaßt ein weiteres allgemeines Verfahren eine Endstufenmodifikation einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I). Geeignete Transformationen einer funktionellen Gruppe für das Umwandeln einer Verbindung der Formel (I) in eine andere Verbindung der Formel (I) sind fachbekannt und sind in zum Beispiel *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Hrsg. A.R. Katritzky, C.W. Rees und E.F.V. Scriven (Pergamon Press, 1996), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Hrsg. A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn und C.W. Rees (Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995), *Comprehensive Organic Chemistry*, Hrsg. D. Barton und W.D. Ollis (Pergamon Press, Oxford, 1979) und *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock (VCH Publishers Inc., New York, 1989) beschrieben.

[0059] Zum Beispiel umfaßt ein Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 2 dargelegt sind.



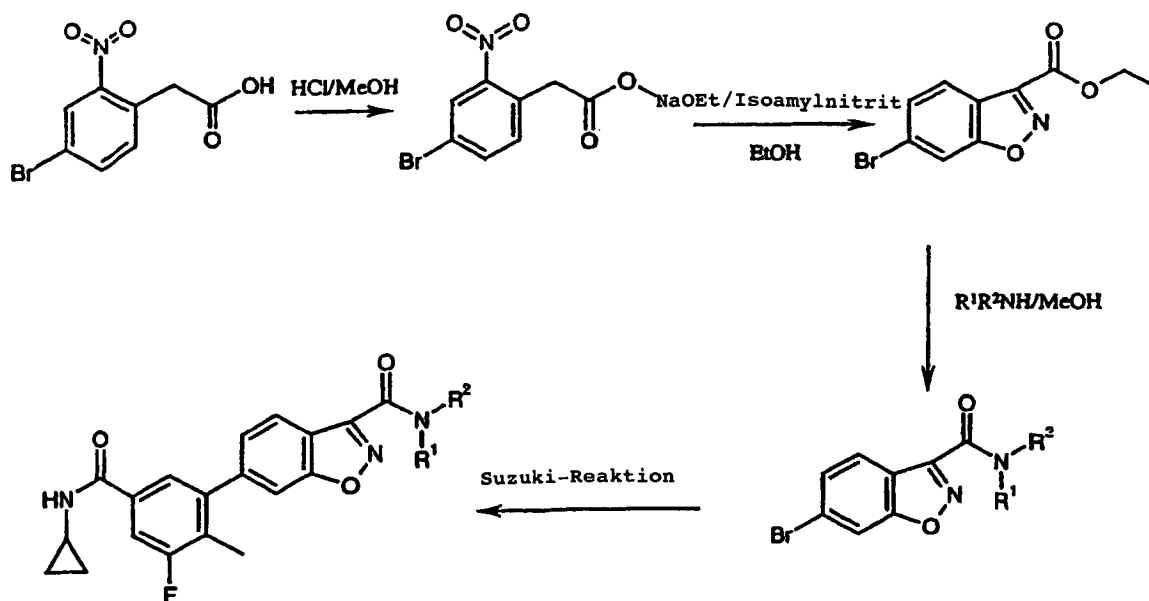
Schema 2

[0060] Zum Beispiel umfaßt ein anderes Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 3 dargelegt sind.



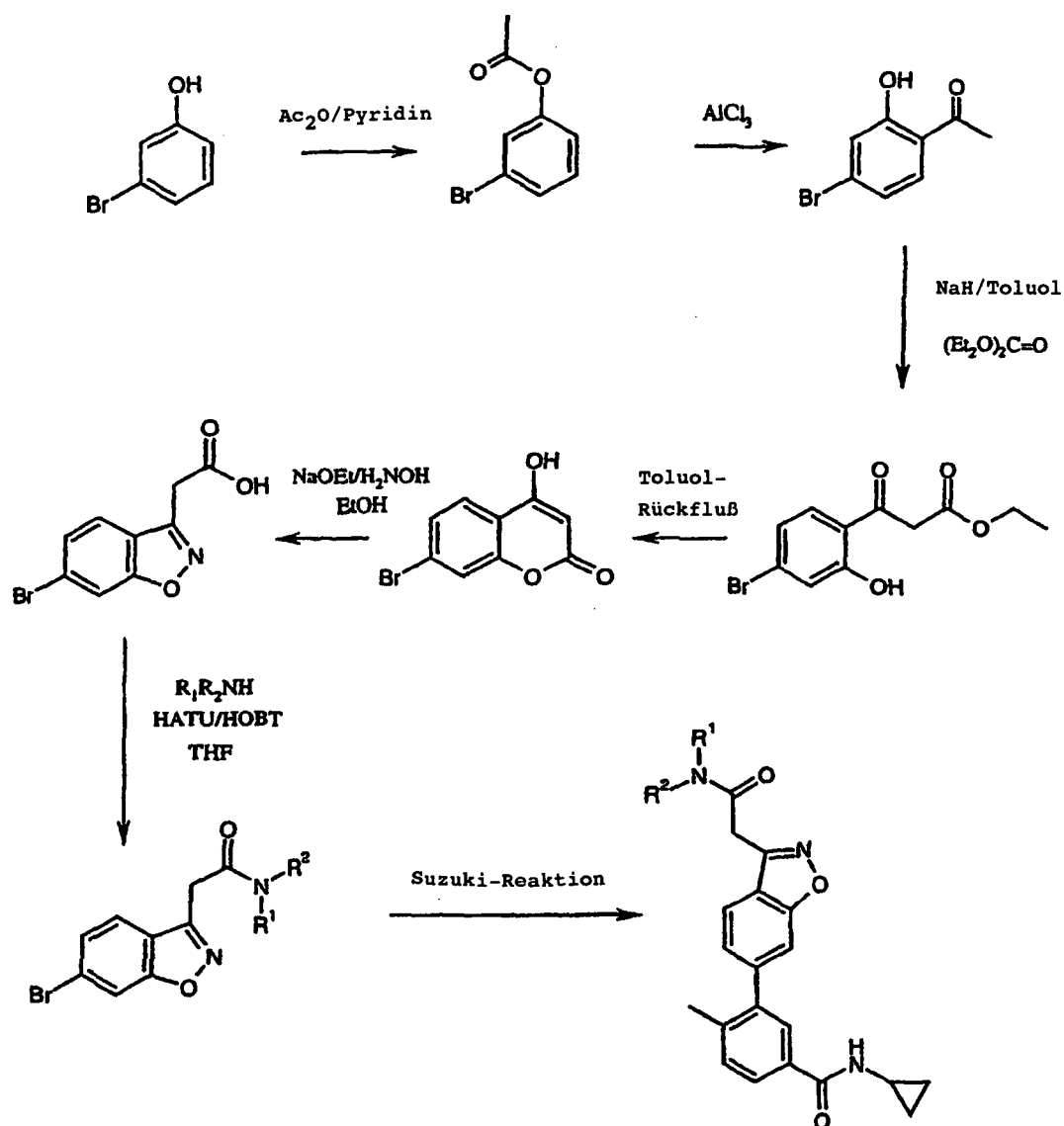
Schema 3

[0061] Zum Beispiel umfaßt ein anderes Verfahren zum Herstellen der Verbindung der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 4 dargelegt sind.



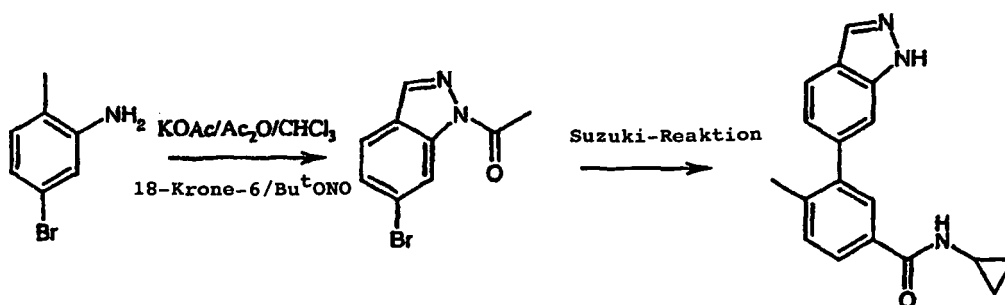
Schema 4

[0062] Zum Beispiel umfaßt ein anderes Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend im Schema 5 dargelegt sind.



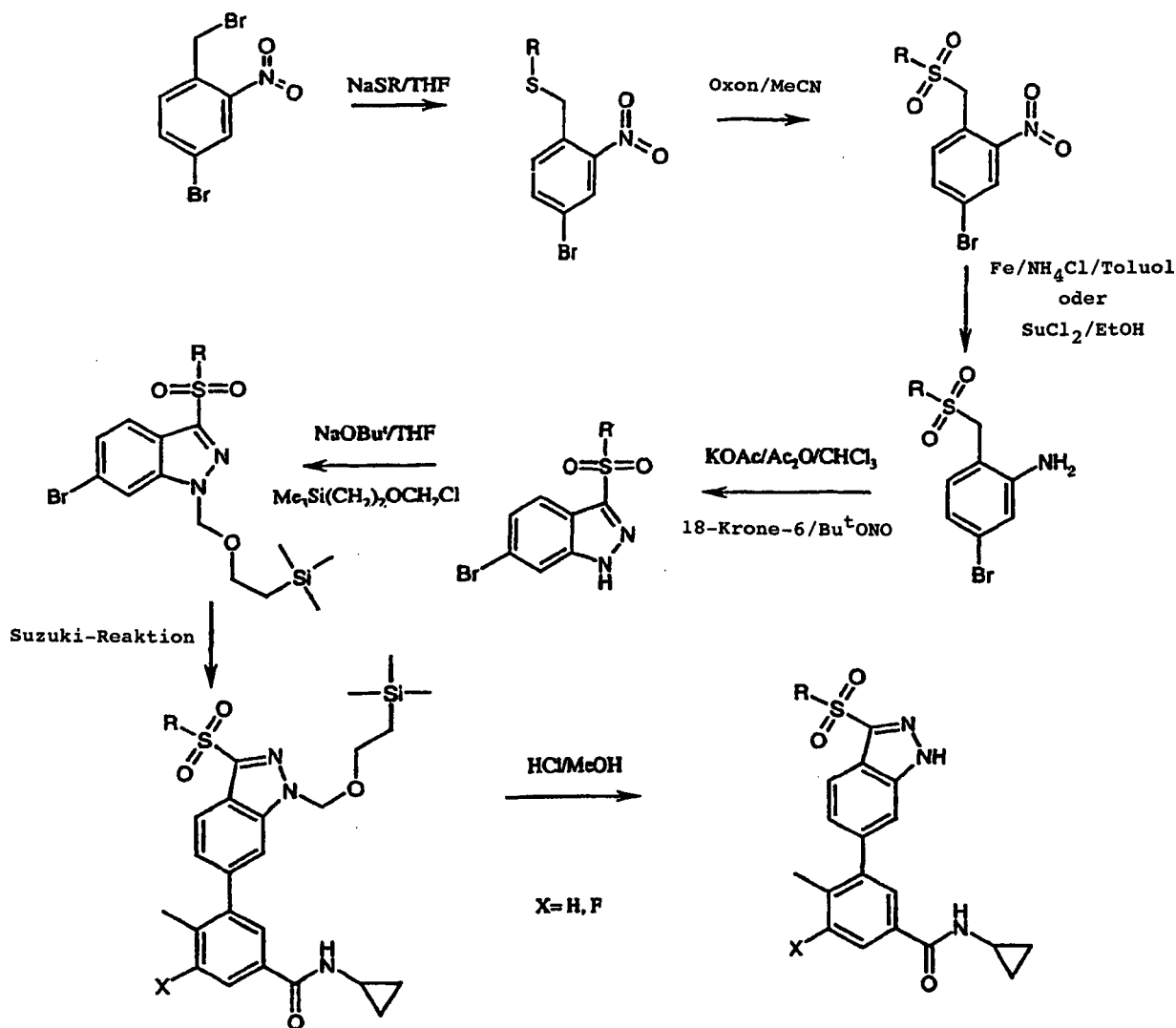
Schema 5

[0063] Zum Beispiel umfaßt ein anderes Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 6 dargelegt sind.



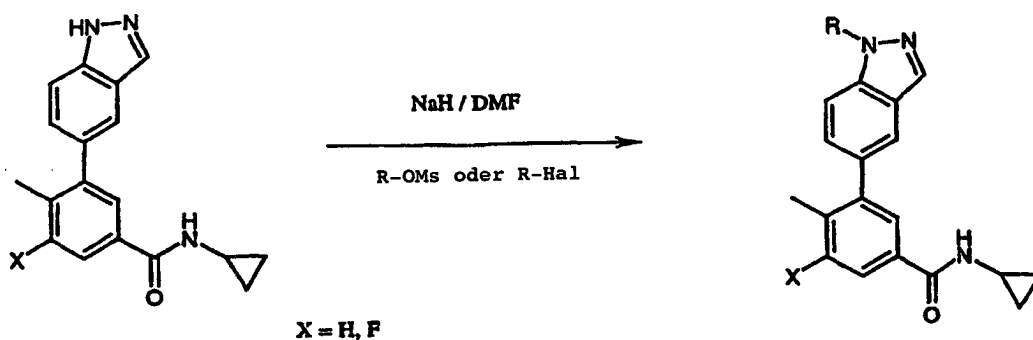
Schema 6

[0064] Zum Beispiel umfaßt ein anderes Verfahren zum Herstellen der Verbindungen der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 7 dargelegt sind.



Schema 7

[0065] Zum Beispiel umfaßt ein anderes Beispiel zum Herstellen der Verbindung der Formel (I) die Reaktionen, die nachfolgend in Schema 8 dargelegt sind



Schema 8

[0066] Die Fachleute werden verstehen, daß in der Herstellung der Verbindungen der Erfindung es nötig und/oder wünschenswert sein kann, eine oder mehrere sensitive Gruppen im Molekül zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu verhindern. Geeignete Schutzgruppen zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung sind den Fachleuten bekannt und können in einer konventionellen Art und Weise verwendet werden. Siehe zum Beispiel "Protective groups in organic synthesis", T.W. Greene und P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons 1991) oder "Protecting Groups", P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Beispiele für geeignete Amino-Schutzgruppen schließen Acyl-Typ-Schutzgruppen (z.B. Formyl, Trifluoracetyl, Acetyl), aromatische Urethan-Typ-Schutzgruppen (z.B. Benzyloxycarbonyl (Cbz) und substituiertes Cbz), aliphatische Ure-

than-Schutzgruppen (z.B. 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), t-Butyloxycarbonyl (Boc), Isopropylloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl) und Alkyl-Typ-Schutzgruppen (z.B. Benzyl, Trityl, Chlortrityl) ein. Beispiele für geeignete Sauerstoff-Schutzgruppen können zum Beispiel Alkylsilyl-Gruppen, wie zum Beispiel Trimethylsilyl oder tert-Butyldimethylsilyl; Alkylether, wie zum Beispiel Tetrahydropyranyl oder tert-Butyl; oder Ester, wie zum Beispiel Acetat, einschließen.

[0067] Während es für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung möglich ist, als die neue Chemikalie verabreicht zu werden, so werden die Verbindungen der Formel (I) angenehmerweise in der Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. Daher stellen wir in einem anderen Aspekt der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) in Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Verdünnungsmitteln oder Exzipienten umfaßt.

[0068] Die Verbindungen der Formel (I) können für die Verabreichung in jeder geeigneten Weise formuliert sein. Sie können zum Beispiel für die topische Verabreichung oder für die Verabreichung durch Inhalation oder besonders bevorzugt für die orale, transdermale oder parenterale Verabreichung formuliert sein. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in einer Form sein, so daß sie die kontrollierte Freisetzung der Verbindungen der Formel (I) beeinflussen kann. Ein besonders bevorzugtes Verfahren zum Verabreichen, und die korrespondierende Formulierung, ist die orale Verabreichung.

[0069] Für die orale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in Form von und verabreicht werden als zum Beispiel Tabletten (einschließlich sublinguale Tabletten) und Kapseln (jeweils einschließlich zeitlich definierte Freisetzungs- und verlängerte Freisetzungsförmulierungen), Pillen, Pulver, Granalien, Elixiere, Tinkturen, Emulsionen, Lösungen, Sirupe oder Suspensionen, die durch konventionelle Mittel mit annehmbaren Exzipienten hergestellt werden.

[0070] Zum Beispiel für die orale Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel kann die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren inerten Träger, wie zum Beispiel Ethanol, Glycerin, Wasser und dgl. kombiniert sein. Pulver werden durch Zerreiben der Verbindung zu einer geeigneten feinen Größe und Mischen mit einem in ähnlicher Weise zerriebenen pharmazeutischen Träger, wie zum Beispiel einem eßbaren Kohlenhydrat, wie zum Beispiel Stärke oder Mannit, hergestellt werden. Ein Aromastoff, Konservierungsstoff, Dispergiemittel und Farbstoff kann ebenfalls vorliegen.

[0071] Kapseln können durch Herstellen eines Pulvergemisches wie zuvor beschrieben und Füllen in eine geformte Gelatinehülse hergestellt werden. Gleit- und Schmiermittel, wie zum Beispiel kolloidale Kieselsäure, Talk, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder festes Polyethylenglykol können zu dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Spreng- oder Solubilisierungsmittel, wie zum Beispiel Agar-Agar, Calciumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments zu verbessern, wenn die Kapsel eingenommen wird.

[0072] Des weiteren, falls erwünscht oder notwendig, können geeignete Bindemittel, Schmiermittel, Sprengmittel und Farbstoffe in das Gemisch eingearbeitet werden. Geeignete Bindemittel schließen Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie zum Beispiel Glucose oder beta-Lactose, Maissüßstoffe, natürliche und synthetische Gummis, wie zum Beispiel Gummi arabicum, Tragacanth oder Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglykol, Wachse und dgl. ein. Schmiermittel, die in diesen Dosierungsformen verwendet werden, schließen Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dgl. ein. Sprengmittel schließen uneingeschränkt Stärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi und dgl. ein. Tabletten werden zum Beispiel durch Herstellen eines Pulvergemisches, granuliert oder geschlagen, Zugabe eines Schmier- und Sprengmittels und Preßformen in Tabletten formuliert. Ein Pulvergemisch wird durch Mischen der Verbindung, geeigneterweise besonders fein zerkleinert, mit einem Verdünnungsmittel oder einer Basis, wie zuvor beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverzögerer, wie zum Beispiel Paraffin, einem Aufnahmebeschleuniger, wie zum Beispiel einem quaternärem Salz, und/oder einem Absorptionmittel, wie zum Beispiel Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat, hergestellt. Das Pulvergemisch kann durch Anfeuchten mit einem Bindemittel, wie zum Beispiel Sirup, Stärkepaste, Acadiaschleim oder Lösungen aus Cellulose-basierenden oder polymeren Materialien, und zwingen durch ein Sieb granuliert werden. Als eine Alternative zum Granulieren kann das Pulvergemisch durch die Tablettiermaschine geführt werden, und das Resultat sind unvollständig geformte Rohlinge, die in Granalien zerbrochen sind. Die Granalien können durch die Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talk oder Mineralöl geschmiert werden, um das Anhaften an die tablettienformenden Preßstöße zu verhindern. Das geschmierte Gemisch wird dann in Tabletten formgepreßt. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls mit einem freifließende inerten

Träger vereinigt werden und direkt in Tabletten formgepreßt werden ohne durch die Granulierungs- oder Stoßschritte zu gehen. Eine klare oder undurchsichtige Schutzschicht, die aus einer versiegelten Schicht aus Schellack, einer Beschichtung aus Zucker oder polymeren Materials und einer Polierbeschichtung aus Wachs besteht, kann bereitgestellt werden. Farbstoffe können zu diesen Beschichtungen zugegeben werden, um unterschiedliche Einheitsdosierungen zu unterscheiden.

[0073] Orale Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Lösungen, Sirupe und Elixiere können in Dosierungseinheitsformen hergestellt werden, so daß eine gegebene Menge eine vorbestimmte Menge der Verbindung enthält. Sirupe können durch Auflösen der Verbindung in einer geeigneterweise aromatisierten wäßrigen Lösung hergestellt werden, während Elixiere durch die Verwendung eines nicht-toxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispergieren der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Solubilisierungsmittel und Emulgatoren, wie zum Beispiel ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Aromazusätze, zum Beispiel Pfefferminzöl oder Saccharin, und dgl. können ebenfalls zugesetzt werden.

[0074] Wo angebracht, können Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung mikroverkapselt sein. Die Formulierung kann ebenfalls zum Verlängern oder Aufrechterhalten der Freisetzung wie zum Beispiel durch Beschichten oder Einbetten von partikulärem Material in Polymer, Wachs oder dgl. hergestellt werden.

[0075] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls in der Form von Liposomzuführungssystemen verabreicht werden, wie zum Beispiel kleinen unilamellierten Vesikeln, große unilamellierten Vesikeln und multilamellierten Vesikeln. Liposome können aus einer Vielzahl an Phospholipiden, wie zum Beispiel Cholesterol, Stearylamin oder Phosphatidylcholin gebildet werden.

[0076] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls in der Form von Liposomemulsion-Zuführungssystemen verabreicht werden, wie zum Beispiel in Form von kleinen unilamellierten Vesikeln, Großen unilamellierten Vesikeln und multilamellierten Vesikeln. Liposome können aus einer Vielzahl an Phospholipiden, wie zum Beispiel Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholin gebildet werden.

[0077] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls durch die Verwendung von monoklonalen Antikörpern als individuelle Träger, an die Verbindungsmoleküle geknüpft, sein. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls mit löslichen Polymeren als abzielbare Arzneimittelträgern verknüpft sein. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylasparatamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, das mit Palmitoyl-Resten substituiert ist, einschließen. Darüber hinaus können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an eine Klasse von bioabbaubaren Polymeren, die nützlich im Erreichen einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffes sind, zum Beispiel Polymilchsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und kreuzverknüpfte oder amphipathische Blockcopolymere oder Hydrogele, verknüpft sein.

[0078] Die vorliegende Erfindung schließt pharmazeutische Zusammensetzungen ein, die 0,1 bis 99,5 %, insbesondere 0,5 bis 90 % einer Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten.

[0079] In ähnlicher Weise kann die Zusammensetzung in nasaler, ophthalmischer, Ohr betreffender, rektaler, topischer, intravenöser (sowohl als Bolus als auch Infusion), peritonealer, intraartikulärer, subkutaner oder intramuskulärer, Inhalations- oder Insufflationsform verabreicht werden, wobei alles Verwendungsformen sind, die den Fachleuten auf dem Gebiet der Pharmazie wohlbekannt sind.

[0080] Für die transdermale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form eines transdermalen Pflasters, wie zum Beispiel eines transdermalen iontophoretischen Pflasters, gegeben werden.

[0081] Für die parenterale Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung als eine Injektion oder eine kontinuierliche Infusion (z.B. intravenös, intravaskulär oder subkutan) gegeben werden. Die Zusammensetzungen können solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Vehikeln einnehmen und können bestimmte Formulierungsmittel, wie zum Beispiel Suspendier-, Stabilisierungs- und/oder Sprengmittel enthalten. Für die Verabreichung durch Injektion können diese die Form einer Einheitsdosiszubereitung oder als eine Mehrfachdosiszubereitung, vorzugsweise mit einem zusätzlichen Konservierungsmittel, annehmen. Alternativ für die parenterale Verabreichung kann der Wirkstoff in Pulverform zur

Rekonstitution mit einem geeigneten Vehikel sein.

[0082] Die Verbindungen der Erfindung können ebenfalls als eine Depotzubereitung formuliert sein. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (zum Beispiel subkutane oder intramuskuläre) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Daher können zum Beispiel die Verbindungen der Erfindung mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (zum Beispiel als eine Emulsion in einem annehmbaren Öl) oder Ionenaustauschharzen oder als begrenzt lösliche Derivate, zum Beispiel als ein begrenzt lösliches Salz, formuliert werden.

[0083] Alternativ kann die Zusammensetzung für eine topische Applikation zum Beispiel in Form von Salben, Cremem, Lotionen, Augensalben, Augentropfen, Ohrentropfen, Mundwassern, imprägnierten Verbänden und Wundnähte und Aerosole formuliert sein, und kann angemessene konventionelle Zusätze enthalten, einschließlich zum Beispiel Konservierungsstoffe, Lösungsmittel, die die Arzneimittelpenetration unterstützen, und erweichende Mittel in Salben und Cremem. Solche topische Formulierungen können ebenfalls kompatible konventionelle Träger enthalten, zum Beispiel Creme- oder Salbenbasen, und Ethanol oder Oleylalkohol für Lotionen. Solche Träger können von ca. 1 bis ca. 98 Gew.% der Formulierung ausmachen, normalerweise machen sie bis zu ca. 80 Gew.% der Formulierung aus.

[0084] Für die Verabreichung durch Inhalation werden die erfindungsgemäßen Verbindungen angenehmerweise in der Form einer Aerosolspraydarreichung von unter Druck stehenden Paketen oder einem Vernebler zugeführt, mit der Verwendung eines geeigneten Treibmittels, z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Tetrafluorethan, Heptafluorpropan, Kohlendioxid oder einem anderen geeigneten Gas. Im Fall eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosierungseinheit durch Bereitstellen eines Ventils für die Zuführung einer abgemessenen Menge bestimmt werden.

[0085] Kapseln und Kartuschen aus z.B. Gelatine zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert werden, die ein Pulvergemisch einer Verbindung der Erfindung und eine geeignete Pulverbasis, wie zum Beispiel Lactose oder Stärke, enthalten.

[0086] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden im allgemeinen in einer Menge verabreicht, die zur Behandlung oder Prophylaxe eines spezifischen Zustands oder Zustände effektiv ist. Eine anfängliche Dosierung im Menschen wird durch klinisches Überwachen von Symptomen, wie Symptome für den ausgewählten Zustand, begleitet. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen in einer Menge des Wirkstoffs von mindestens ca. 100 µg/kg Körpergewicht verabreicht. In den meisten Fällen werden sie in ein oder mehreren Dosen in einer Menge, die ca. 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag nicht überschreitet, verabreicht. Vorzugsweise ist die tägliche Dosis in den meisten Fällen von ca. 100 µg/kg bis ca. 5 mg/kg Körpergewicht. Für die Verabreichung an insbesondere Säugetieren, und insbesondere Menschen, wird erwartet, daß die tägliche Dosierungsmenge des Wirkstoffs von 0,1 mg/kg bis 10 mg/kg und typischerweise ca. 1 mg/kg ist. Es wird einzusehen sein, daß die optimale Dosierung durch Standardverfahren für jede Behandlungsmodalität und Indikation, unter Berücksichtigung der Indikation, ihrer Schwere, dem Weg der Verabreichung, den komplizierenden Bedingungen und dgl. bestimmt werden. Der Arzt wird in jedem Fall die eigentliche Dosierung bestimmen, die am geeigneten für ein Individuum ist und die mit dem Alter, Gewicht und Antwort des entsprechenden Individuums variiert. Die Effektivität einer ausgewählten eigentlichen Dosis kann einfach zum Beispiel durch Messen klinischer Symptome oder antientzündlichen Standardindizes zur Verabreichung der ausgewählten Dosis bestimmt werden. Die oben aufgeführten Dosierungen sind exemplarisch für den Durchschnittsfall. Es kann durchaus einzelne Fälle geben, wo höhere oder niedrigere Dosisbereiche geleistet werden, und solche sind innerhalb des Umfangs dieser Erfindung. Für Zustände und Krankheitszustände, die durch die vorliegende Erfindung behandelt werden, kann das Beibehalten gleichbleibender täglicher Mengen in einem Probanden über eine ausgedehnte Zeitperiode, zum Beispiel in einem Beibehaltungsverabreichungsschema, besonders vorteilhaft sein.

[0087] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der Therapie bereit.

[0088] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind im allgemeinen Inhibitoren der Serin/Threonin-Kinase p38 und sind deshalb ebenfalls Inhibitoren der Cytokinproduktion, die durch die p38-Kinase vermittelt wird. Innerhalb der Bedeutung des Begriffs "Inhibitoren der Serin/Threonin-Kinase p38" werden solche Verbindungen eingeschlossen, die die Fähigkeit der p38, eine Phosphat-Gruppe von ATP auf ein Proteinsubstrat, gemäß dem nachfolgend beschriebenen Test, zu übertragen, zu stören.

[0089] Es wird zu verstehen sein, daß die Verbindungen der Erfindung selektiv für ein oder mehrere der Isoformen der p38 sein können, zum Beispiel p38 α , p38 β , p38 γ und/oder p38 δ . In einer Ausführungsform inhibieren die Verbindungen der Erfindung selektiv die p38 α -Isoform. In einer anderen Ausführungsform inhibieren die Verbindungen der Erfindung selektiv die p38 β -Isoform. In einer weiteren Ausführungsform inhibieren die Verbindungen der Erfindung selektiv die p38 α - und p38 β -Isoformen. Tests zur Bestimmung der Selektivität der Verbindungen für die p38-Isoformen sind zum Beispiel in WO 99/61426, WO 00/71535 und WO 02/46158 beschrieben.

[0090] Es ist bekannt, daß p38-Kinaseaktivität erhöht sein kann (lokal oder über den gesamten Körper), daß die p38-Kinase nicht korrekt temporär aktiv oder exprimiert sein kann, daß die p38-Kinase in einem unangebrachten Ort exprimiert oder aktiv sein kann, daß die p38-Kinase konstitutiv exprimiert sein kann, oder daß die p38-Kinase-Expression unregelmäßig sein kann. Gleichmaßen kann die Cytokinproduktion, die durch die p38-Kinaseaktivität vermittelt wird, zu unangemessenen Zeiten, an unangemessenen Orten oder in schädlichen hohen Level vorkommen.

[0091] Entsprechend beschreibt die vorliegende Anmeldung ein Verfahren zum Behandeln eines Zustands oder Krankheitszustands, der durch p38-Kinaseaktivität oder Cytokine, die durch die Aktivität der p38-Kinase produziert werden, vermittelt werden, in einem Probanden, das das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) an den Probanden umfaßt. Die Verbindung kann als eine einzelne oder polymorphe kristalline Form oder Formen, einer amorphen Form, ein einzelnes Enantiomer, ein racemisches Gemisch, ein einzelnes Stereoisomer, ein Gemisch von Stereoisomeren, ein einzelnes Diastereoisomer oder ein Gemisch aus Diastereoisomeren verabreicht werden.

[0092] Die vorliegende Anmeldung beschreibt ebenfalls ein Verfahren zum Inhibieren der Cytokinproduktion, die durch p38-Kinaseaktivität in einem Probanden, z.B. einem Menschen, vermittelt wird, daß das Verabreichen einer therapeutischen oder Cytokin-inhibierenden Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an den Probanden umfaßt, der einen Bedarf an einer Inhibierung der Cytokinproduktion hat. Die Verbindung kann als eine einzelne oder polymorphe kristalline Form oder Formen, eine amorphe Form, ein einzelnes Enantiomer, ein racemisches Gemisch, ein einzelnes Stereoisomer, ein Gemisch aus Stereoisomeren, ein einzelnes Diastereoisomer oder ein Gemisch aus Diastereoisomeren verabreicht werden.

[0093] Diese Zustände können durch Bereitstellen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung dieser Erfindung behandelt werden. Mit "therapeutisch effektive Menge" ist eine Symptom-erleichternde oder Symptom-reduzierende Menge, eine Cytokin-reduzierende Menge, eine Cytokin-inhibierende Menge, eine Kinase-regulierende Menge und/oder eine Kinase-inhibierende Menge einer Verbindung gemeint. Solche Menge können einfach durch Standardverfahren bestimmt werden, wie zum Beispiel durch Messen von Cytokinlevel oder Beobachten der Erleichterung von klinischen Symptomen. Zum Beispiel kann der praktizierende Arzt anerkannte Messungspunktzahlen für entzündungshemmende Behandlungen überwachen.

[0094] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können an jeden Probanden, der einen Bedarf an der Inhibierung oder Regulation der p38-Kinase oder einen Bedarf an der Inhibierung oder Regulation der p38-vermittelten Cytokinproduktion hat, verabreicht werden. Insbesondere können die Verbindungen an Säugetiere verabreicht werden. Solche Säugetiere können zum Beispiel Pferde, Kühe, Schafe, Schweine, Mäuse, Hunde, Katzen, Primaten, wie zum Beispiel Schimpansen, Gorillas, Rhesusaffen und am meisten bevorzugt Menschen einschließen.

[0095] Verfahren zum Behandeln oder Reduzieren von Symptomen in einem menschlichen oder tierischen Probanden, der unter zum Beispiel rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Asthma, Psoriasis, Ekzem, allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, Atemnotsyndrom des Erwachsenen, chronischem Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, chronischen Herzversagen, Silicose, Endotoxemie, toxischem Schocksyndrom, entzündlicher Darmerkrankung, Tuberkulose, Atherosklerose, neurodegenerative Krankheit, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Epilepsie, multiple Sklerose, Aneurisma, Schlaganfall, Reizdarm, Muskeldegeneration, Knochenschwunderkrankungen, Osteoporose, Diabetes, Reperfusionverletzung, Transplantat-Wirt-Reaktion, Allotransplantat-Abstoßung, Sepsis, systemischer Cachexie, Cachexie zusätzlich zu Infektion oder einem bösartigen Tumor, Cachexie zusätzlich zum erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS), Malaria, Lepra, infektiöser Arthritis, Leishmaniose, Borreliose, Glomerulonephritis, Gicht, psoriatischer Arthritis, Reiter-Syndrom, traumatischer Arthritis, Rubella-Arthritis, Morbus Crohn, ulzeröser Kolitis, akuter Synovitis, gichtiger Arthritis, Spondylitis und nicht-artikulären Entzündungszuständen, zum Beispiel Bandscheibenprolaps/Vorfall/Hernie, Bursitis, Tendinitis, Tenosinovitis, fibromyalgischem Syndrom und anderen entzündlichen Zuständen, die mit Bänderstauchung

und regionalen musculoskeletalen Stauchungen assoziiert sind, Schmerz, zum Beispiel der mit Entzündungen und/oder Trauma assoziiert ist, Osteopetrose, Restenose, Thrombose, Angiogenese, Krebs, einschließlich Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs oder Prostatakrebs leidet, sind beschrieben, die das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) an den Probanden umfaßt.

[0096] Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Probanden, der unter rheumatischer Arthritis, Asthma, Psoriasis, chronischer Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, chronischem Herzversagen, systemischer Kachexie, Glomerulonephritis, Morbus Crohn, neurodegenerativer Erkrankung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Epilepsie und Krebs, einschließlich Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs und Prostatakrebs, leidet, sind beschrieben, die das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) an den Probanden umfaßt.

[0097] Ein Verfahren zum Behandeln eines menschlichen oder tierischen Probanden, der unter rheumatischer Arthritis, Asthma, Psoriasis, chronischer Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, chronischem Herzversagen, systemischer Kachexie, Glomerulonephritis, Morbus Crohn und Krebs, einschließlich Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs und Prostatakrebs, leidet, ist beschrieben, die das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) an den Probanden umfaßt.

[0098] Ein Verfahren zum Behandeln eines menschlichen oder tierischen Probanden, der unter rheumatischer Arthritis, Asthma, chronischer Lungenentzündung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, neurodegenerativer Erkrankung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung und Epilepsie leidet, ist beschrieben, das das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) an den Probanden umfaßt.

[0099] Ein Verfahren zum Behandeln eines menschlichen oder tierischen Probanden, der unter jeglicher Art an Schmerz, einschließlich chronischem Schmerz, rapiden Ausbruch der Analgesie, neuromuskulärem Schmerz, Kopfschmerz, Krebschmerz, akutem und chronischem Entzündungsschmerz, der mit Osteoarthritis und rheumatischer Arthritis assoziiert ist, postoperativem Entzündungsschmerz, neuropathischem Schmerz, diabetischer Neuropathie, trigeminaler Neuralgie, posthepatischer Neuralgie, entzündlicher Neuropathien und Migräneschmerz leidet, ist beschrieben, das das Verabreichen einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon an den Probanden umfaßt.

[0100] Die Verbindungen der Formel (I) können alleine oder in Kombination mit anderen Therapeutika zur Behandlung einer der oben aufgeführten Zustände eingesetzt werden. Insbesondere in der rheumatoiden Arthritistherapie ist eine Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder Antikörpermitteln vorstellbar. Kombinationstherapien gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen daher das Verabreichen mindestens einer Verbindung der Formel (I) und mindestens eines anderen therapeutischen Wirkstoffs. Die Verbindung(en) der Formel (I) und der/die andere(n) pharmazeutische(n) Wirkstoff(e) kann/können zusammen oder getrennt verabreicht werden, und, wenn getrennt verabreicht, kann dies getrennt oder sequentiell in jeglicher Reihenfolge erfolgen. Die Mengen der Verbindung(en) der Formel (I) und des anderen pharmazeutischen Wirkstoffs (Wirkstoffe) und die relative zeitliche Koordinierung der Verabreichung wird ausgewählt, um den gewünschten kombinierten therapeutischen Effekt zu erreichen. Beispiele anderer pharmazeutischer Wirkstoffe, die in Kombination mit den Verbindungen der Formel (I) für eine rheumatoide Arthritistherapie eingesetzt werden können, schließen folgendes ein: Immunsuppressiva, wie zum Beispiel Amtolmetinguacil, Mizoribin und Rimexolon; Anti-TNF α -Mittel, wie zum Beispiel Etanercept, Infliximab, Diacerein; Tyrosinkinaseinhibitoren, wie zum Beispiel Leflunomid; Kallikrein-Antagonisten, wie zum Beispiel Subreum; Interleukin-11-Agonisten, wie zum Beispiel Oprelvekin; Interferonbeta-1-Agonisten; Hyaluronsäureagonisten, wie zum Beispiel NRD-101 (Aventis); Interleukin-1-Rezeptorantagonisten, wie zum Beispiel Anakinra; CD8-Antagonisten, wie zum Beispiel Amiprilosehydrochlorid; beta-Amyloid-Vorläuferprotein-Antagonisten, wie zum Beispiel Reumacon; Matrixmetalloprotease-Inhibitoren, wie zum Beispiel Cipemastat und andere Krankheits-modifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARD), wie zum Beispiel Methotrexat, Sulphasalazin, Cyclosporin A, Hydroxychloroquine, Auranofin, Aurothioglucose, Goldnatriumthiomalat und Penicillamin.

Beispiele

[0101] Die folgenden Beispiele sind illustrative Ausführungsformen der Erfindung, die nicht den Umfang der Erfindung in irgendeiner Art und Weise einschränken. Reagentien sind kommerziell erhältlich oder werden gemäß in der Literatur beschriebener Verfahren hergestellt.

[0102] LCMS wurde auf einer Säule (3,3 cm × 4,6 mm ID, 3 µm ABZ+PLUS), bei einer Flußrate von 3 ml/min, einem Injektionsvolumen von 5 µl, bei Raumtemperatur und einem UV-Detektionsbereich von 215 bis 330 nm durchgeführt.

[0103] 2-Chlorisonicotinsäure, 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid, 3,4-Difluorbenzolsulfonylchlorid, 2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-sulfonylchlorid und 5-Isoxazol-3-ylthiophen-2-sulfonylchlorid können von Maybridge Chemicals erworben werden.

[0104] 3-Iod-4-methylanilin, 3-Fluorbenzolsulfonylchlorid und 4-(Trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid kann von Avocado erworben werden.

[0105] 3-Methoxyphenylsulfonylchlorid kann von Lancaster erworben werden.

[0106] 4-Acetylphenylsulfonylchlorid kann von Acros erworben werden.

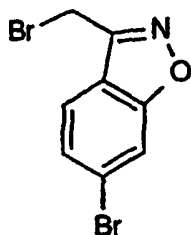
[0107] 5-Bromindazol kann durch das Verfahren, das in Chem. Ber. 1922, 55,1141 beschrieben ist, hergestellt werden.

[0108] 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol kann durch das Verfahren, das in WO 97/49698 beschrieben ist, hergestellt werden.

[0109] 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol und 5-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol können gemäß den Verfahren, die in Indian J. Chem. Sect. B, 1977, 15B, 1058-1063 beschrieben sind, hergestellt werden.

[0110] Methyl-4-[(chlorsulfonyl)methyl]benzoat kann durch das Verfahren, das in Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1957, 76, 129 beschrieben ist, hergestellt werden.

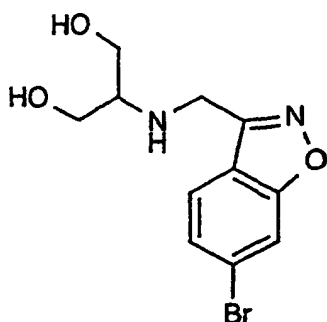
Zwischenprodukt 1: 6-Brom-3-brommethyl-1,2-benzisoxazol



[0111] Ein Gemisch aus 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (675 mg), N-Bromsuccinimid (642 mg) und 1,1'-Azobis(cyclohexanecarbonitril) (90 mg) in Tetrachlorkohlenstoff (7 ml) wurde unter Verwendung einer 300 W-Lampe bei Rückfluß unter Stickstoff für 40 h bestrahlt. Nach Kühlung wurde das Präzipitat durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand durch "Flash"-Chromatographie auf einer Säule aus Kieselsäure (4 cm Durchmesser), eluiert mit einem Cyclohexan-Ethylacetat-Gradienten (49:1 bis 24:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (350 mg) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,67 min.

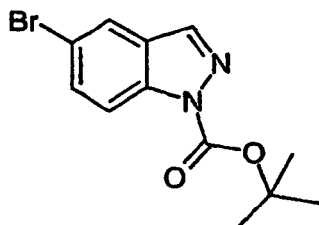
Zwischenprodukt 2: 2-[(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)methyl]amino-1,3-propandiol



[0112] Eine Lösung aus 6-Brom-3-brommethyl-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 1, 130 mg), Serinol (50 mg) und DIPEA (0,05 ml) in DMF (0,2 ml) wurden bei 60°C unter Stickstoff für 3 h gerührt. Das Gemisch wurde

zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt und die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, durch einen hydrophoben Filter getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde auf einer Varian Bond Elut SPE-Kartusche (Kieselsäure, 2 g) aufgereinigt, eluiert mit Dichlormethan, gefolgt von Dichlormethan-Methanol (9:1), um die Titelverbindung als einen gelben Gummi (33 mg) zu ergeben.
LC-MS: Rt 1,75 min, MH⁺ 301, 303.

Zwischenprodukt 3: tert-Butyl-5-brom-1H-indazol-1-carboxylat

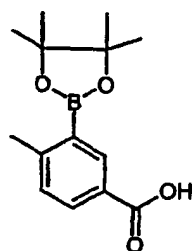


[0113] Eine gerührte eiskalte Suspension aus 5-Bromindazol (2 g, 10,2 mmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (250 mg, 2,0 mmol) und Triethylamin (1,55 ml, 11,2 mmol) in Acetonitril (50 ml) wurden mit einer Lösung aus Di-tertbutyldicarbonat (2,8 ml, 12,2 mmol) in Acetonitril (20 ml) über einen Zeitraum von 15 min so behandelt, daß die Temperatur unterhalb 5°C blieb. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und dann für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (100 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (15:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (2,27 g, 7,7 mmol) zu ergeben.

NMR: δ H [CDCl₃] 8,10 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 1,71 (9H, s).

LC-MS: Rt 3,55 min.

Zwischenprodukt 4: 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzoesäure

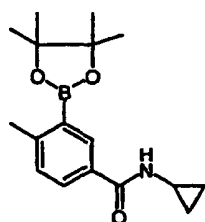


[0114] 3-Iod-4-methylbenzoesäure (10 g, 38,16 mmol), Bis(pinnacolato)dibor (14,5 g, 57,24 mmol), Kaliumacetat (18,73 g, 190,8 mmol) und PdCl₂dppf (3,12 g, 3,8 mmol) in DMF (200 ml) wurden bei 80°C für 21 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde von der abgekühlten Reaktion unter Vakuum verdampft, der Rückstand in Ethylacetat (300 ml) und Salzsäure (2N, 300 ml) aufgelöst und durch Celite filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige mit Ethylacetat (2 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (500 ml) gewaschen und getrocknet (Magnesiumsulfat). Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Säule aus Kieselsäure aufgetragen. Diese wurde mit Cyclohexan/Ethylacetat (5:1) eluiert, um die Titelverbindung zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO] 12,83 (1H, b), 8,23 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 2,51 (3H, s), 1,30 (12H, s).

LC-MS: Rt 3,65 min.

Zwischenprodukt 5: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid



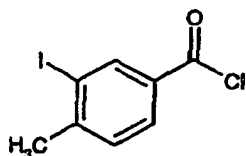
[0115] Zwischenprodukt 4 (10 g) wurde in DMF (100 ml) aufgelöst. Cyclopropylamin (2,2 g), DIPEA (15 ml) und HATU (14 g) wurde zu diesem hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (400 ml) und

gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung (400 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert, um einen rosafarbenen Feststoff zu ergeben. Das Produkt wurde unter Verwendung einer Biotage-Chromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit 50:50 Ethylacetat/Cyclohexan, aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,42 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 2,85 (1H, m), 2,47 (3H, s), 1,32 (12H, s), 0,67 (2H, m), 0,56 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,29 min, MH^+ 302.

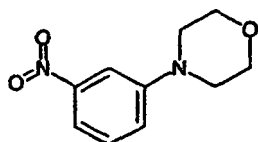
Zwischenprodukt 6: 3-Iod-4-methylbenzoylchlorid



[0116] Thionylchlorid (8,2 ml) wurde zu einem Gemisch aus 3-Iod-4-methylbenzoesäure (18,5 g) in Chloroform (100 ml) zugesetzt und bei 61°C für 16 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und überschüssiges Thionylchlorid durch Azeotropieren mit Toluol (3 × 30 ml) entfernt. Die Titelverbindung wurde als ein beiger Feststoff (19,5 g) gebildet und in nachfolgenden Reaktionen ohne weitere Aufreinigung verwendet.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,31 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 2,43 (3H, s).

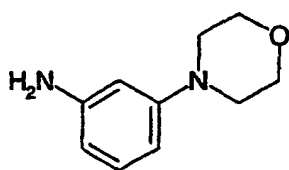
Zwischenprodukt 7: 4-(3-Nitrophenyl)morpholin



[0117] 3-Fluornitrobenzol (10 g) wurde zu einer Lösung aus Morpholin (34 ml) in DMSO (120 ml) hinzugegeben und bei 110°C für 60 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und in Wasser (800 ml) gegossen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und der orangefarbene Feststoff unter Vakuum getrocknet und in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung verwendet (13,7 g).

NMR: δ H [d6-DMSO] 7,68 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,49 (1H, t), 7,42 (1H, dd), 3,76 (4H, dd), 3,24 (4H, dd).

Zwischenprodukt 8: 3-(4-Morpholinyl)benzolamin

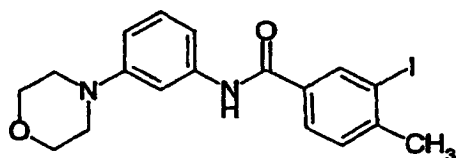


[0118] Ein Erlenmeier-Kolben, der 5 % Palladium-auf-Aktivkohle (1,95 g) enthielt, wurde entleert und mit Wasserstoff nachgefüllt. 4-(3-Nitrophenyl)morpholin (Zwischenprodukt 7) (19,5 g) wurde in den Erlenmeier-Kolben als eine Lösung in Ethanol und DMF (1000 ml, 4:1 V/V) hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt bis die weitere Aufnahme von Wasserstoff nachläßt (nach ca. 7 l). Die Reaktion wurde dann durch Celite gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um die Titelverbindung (12,6 g) als einen beigen Feststoff zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 6,85 (1H, t), 6,12 (2H, m), 6,06 (1H, dd), 4,88 (2H, brs), 3,70 (4H, apparent t), 2,98 (4H, apparent t).

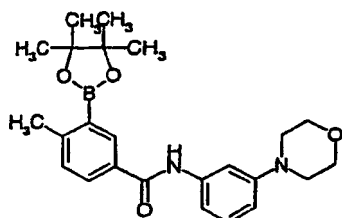
LC-MS: Rt 1,08 min MH^+ 179.

Zwischenprodukt 9: 3-Iod-4-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]benzamid



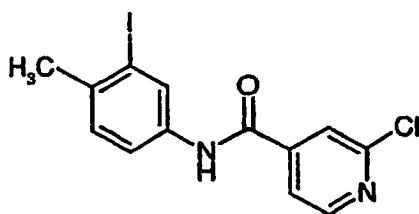
[0119] 3-Iod-4-methylbenzoylchlorid (Zwischenprodukt (6) (19,5 g) wurde portionsweise zu einem Gemisch aus Triethylamin (48 ml) und 3-(4-Morpholinyl)benzolamin (Zwischenprodukt 8) (12,6 g) in DMF (150 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei 80°C für 16 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Chloroform (200 ml) aufgelöst. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 100 ml), 2M Natriumhydroxid-Lösung (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum aufkonzentriert. Der resultierende gelbe Feststoff wurde mit Diethylether zerrieben und durch Filtration gesammelt, um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff (20,0 g) hervorzubringen. Das Produkt wurde in der nachfolgenden Reaktion ohne weitere Aufreinigung verwendet. NMR: δ H [d6-DMSO] 10,10 (1H, s), 8,39 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,38 (1H, t), 7,28 (1H, brd), 7,19 (1H, t), 6,71 (1H, dd), 3,75 (4H, apparent t), 3,10 (4H, apparent t), 2,44 (3H s). LC-MS: Rt 3,25 min, MH^+ 423.

Zwischenprodukt 10: 4-Methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,2,3]-dioxaborolan-2-yl)benzamid



[0120] 3-Iod-4-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)phenyl]benzamid (Zwischenprodukt 9) (8,00 g), Triethylamin (7,9 ml) und Bis(pinacolato)diboran (4,13 ml) wurden zu einer Lösung aus $PdCl_2dppf$ (770 mg) in Dioxan (100 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei 80°C unter Stickstoff für 3 h erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (150 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (3 × 100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit 30 % Ethylacetat/Cyclohexan bis 50 % Ethylacetat/Cyclohexan, aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (4,05 g) zu ergeben. NMR: δ H [d6-DMSO] 10,11 (1H, s), 8,19 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,40 (1H, brs), 7,33 (1H, d), 7,28 (1H, brd), 7,19 (1H, t), 6,70 (1H, dd), 3,75 (4H, apparent t), 3,09 (4H, apparent t), 2,54 (3H, s), 1,33 (12H, s). LC-MS: Rt 3,65 min, MH^+ 423.

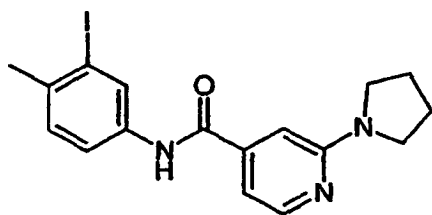
Zwischenprodukt 11: 2-Chlor-N-(3-iod-4-methylphenyl)-isonicotinamid



[0121] 2-Chlorisonicotinsäure (3,3 g), HATU (8,75 g), DIPEA (10,9 ml) und 3-Iod-4-methylanilin (5,00 g) in DMF (50 ml) wurden unter Stickstoff für 16 h erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (150 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (3 × 100 ml) und Salzlösung (100 l) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Ethylacetat/Cyclohexan (40:6), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (7,00 g) zu ergeben. NMR: δ H [d6-DMSO] 10,52 (1H s), 8,62 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,99 (1H, b), 7,87 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 2,36 (3H, s).

LC-MS: Rt 3,59 min, MH⁺ 373.

Zwischenprodukt 12: N-(3-Iod-4-methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-isonicotinamid

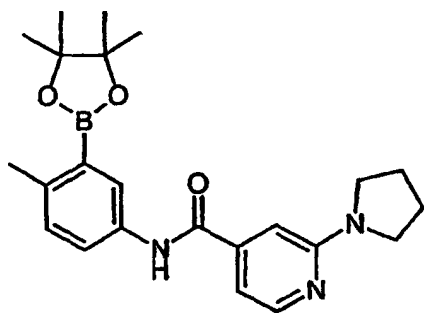


[0122] Eine Lösung aus N-(3-Iod-4-methylphenyl)-2-chlor-isonicotinamid (Zwischenprodukt 11) (7,00 g) in Pyrrolidin (20 ml) wurde bei 80°C unter Stickstoff für 16 h erhitzt. Überschüssiges Pyrrolidin wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand mit Diethylether (20 ml) zerrieben. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (7,73 g) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 10,29 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 6,97 (1H, brd), 6,88 (1H, b), 3,45 (2H, apparent t), 3,09 (2H, m), 2,35 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,82 (2H, m).

LC-MS: Rt 2,77 min, MH⁺ 408.

Zwischenprodukt 13: N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-(1-pyrrolidin-1-yl)-4-pyridincarboxamid

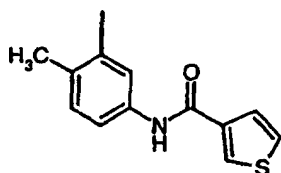


[0123] Bis(pinacolato)diboran (7,24 g) wurde zu einem Gemisch aus N-(3-Iod-4-methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-isonicotinamid (Zwischenprodukt 12) (7,73 g), Kaliumacetat (9,32 g, 95 mmol) und PdCl₂dppf (770 mg) in DMF (100 ml) zugesetzt, und die Reaktion wurde bei 80°C unter Stickstoff für 16 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, und das Solvat wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform (150 ml) aufgelöst, mit Wasser (3 × 100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Ethylacetat:Cyclohexan (1:4) bis (1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,5 g) zu ergeben.

NMR: δ H [CDCl₃] 8,27 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, b), 7,65 (1H, d), 6,20 (1H, d), 6,82 (1H, b), 6,77 (1H, b), 3,52 (4H, apparent t), 2,52 (3H, s), 2,25 (4H, m), 1,35 (12H, s).

LC-MS: Rt 2,90 min, MH⁺ 408.

Zwischenprodukt 14: N-(3-Iod-4-methylphenyl)thiophen-3-amid



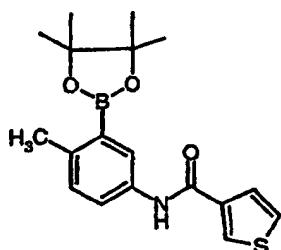
[0124] Thiophen-3-carbonsäure (2,75 g) und HATU (8,15 g) in DMF (25 ml) wurde bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. HOBt (2,9 g), 3-Iod-4-methylanilin (5,0 g) und DIPEA (11,2 ml, 64,35 mmol) wurden hinzugegeben, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und wäßrigem Natriumcarbonat (10 %, 100 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Salzsäure (2N, 75 ml), Wasser (75 ml) und Salzlösung (75 ml) gewaschen. Die organische

Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und auf Kieselsäure absorbiert. Die Kieselsäure wurde auf eine Säule aus Kieselsäure aufgetragen und mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1) eluiert. Das Lösungsmittel wurde von den Produktfraktionen unter Vakuum verdampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 10,06 (1H, b), 8,34 (1H, m), 8,29 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 2,34 (3H, s).

LC-MS: Rt 3,69 min, MH^+ 344.

Zwischenprodukt 15: N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)phenyl]thiophen-3-amid

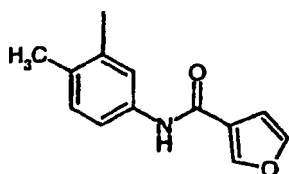


[0125] N-(3-Iod-4-methylphenyl)thiophen-3-amid (Zwischenprodukt 14) (2,64 g), Bis(pinnacolato)dibor (2,13 g), Kaliumacetat (825 mg) und $PdCl_2dppf$ (312 mg) in DMF (20 ml) wurden bei 80°C für 20 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 10 g) aufgetragen und mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 9,99 (1H, b), 8,35 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,63 (2H, m), 7,14 (1H, d), 2,42 (3H, s), 1,30 (12H, s).

LC-MS: Rt 3,65 min, MH^+ 344.

Zwischenprodukt 16: N-(3-Iod-4-methylphenyl)-3-furamid

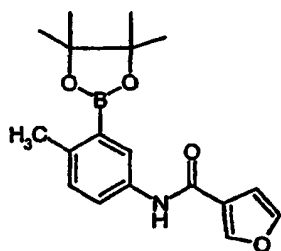


[0126] 3-Fluorsäure (2,4 g) und HATU (8,15 g) in DMF (25 ml) wurden bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. HOBT (2,9 g), 3-Iod-4-methylanilin (5,0 g) und DIPEA (11,2 ml) wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (100 ml) und wässrigem Natriumcarbonat (10 %, 100 ml) aufgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2N, 75 ml), Wasser (75 ml) und Salzlösung (75 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und auf Kieselsäure absorbiert. Die Kieselsäure wurde auf eine Säule aus Kieselsäure aufgetragen und mit Cyclohexan/Ethylacetat (3:1) eluiert, um die Titelverbindung zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 9,92 (1H, b), 8,36 (1H, d), 8,23 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,66 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,98 (1H, d), 2,33 (3H, s).

LC-MS: Rt 3,52 min, MH^+ 328.

Zwischenprodukt 17: N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]-3-furamid



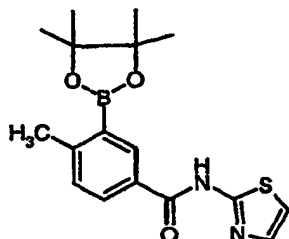
[0127] N-(3-Iod-4-methylphenyl)-3-furamid (Zwischenprodukt 16) (2,5 g), Bis(pinnacolato)dibor (2,13 g), Kaliumacetat (825 mg) und $PdCl_2dppf$ (312 mg) in DMF (20 ml) wurden bei 80° für 20 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 10 g)

aufgetragen und mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gradienten eluiert. Die Produktfraktionen wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 9,86 (1H, b), 8,36 (1H, m), 7,86 – 7,82 (2H, m), 7,77 (1H, t), 7,14 (1H, d), 6,99 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,30 (12H, s).

LC-MS: Rt 3,55 min, MH^+ 328.

Zwischenprodukt 18: 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)-benzamid

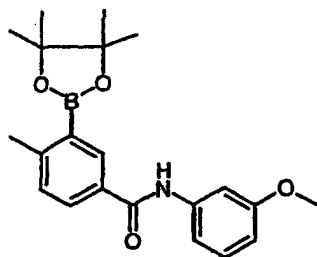


[0128] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,2,3]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 4) (2,0 g), DIPEA (4 ml) und HATU (3,05 g) wurden in DMF (20 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. 2-Aminothiazol (801 g) wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (250 ml) und Wasser (50 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (2N, 50 ml) und wässrigem Natriumbicarbonat (1M, 50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (1,72 g) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 12,65 (1H, b), 8,32 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,28 (1H, d), 2,54 (3H, s), 1,34 (12H, s).

LC-MS: Rt 3,66 min, MH^+ 345.

Zwischenprodukt 19: N-(3-Methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid

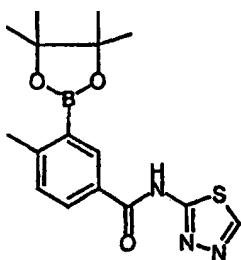


[0129] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 4) (2 g) wurde in DMF (20 ml) aufgelöst. Zu dieser wurden 3-Methoxyanilin (0,985 g), DIPEA (4 ml) und HATU (3,05 g) hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (250 ml) und Wasser (50 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), unter Vakuum aufkonzentriert und unter Verwendung einer Silica-Biotage-Kartusche (90 g), eluiert mit 1:4 Ethylacetat/Cyclohexan, aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (2,06 g) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 10,20 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,94 – 7,91 (1H, dd), 7,45 (1H, s), 7,36 – 7,32 (2H, t), 7,25 – 7,21 (1H, t), 6,68 – 6,65 (1H, dd), 3,74 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,32 (12H, s).

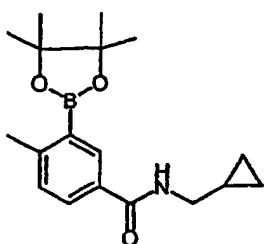
LC-MS: Rt 3,80 min, MH^+ 368.

Zwischenprodukt 20: 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-([1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzamid



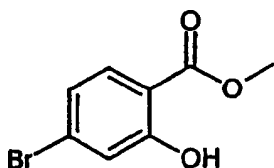
[0130] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,2,3]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 4) (2,0 g), DIPEA (4 ml) und HATU (3,05 g) wurden in DMF (20 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. 2-Aminothiadiazol (810 mg) wurden zugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (250 ml) und Salzsäure (2N, 150 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1 dann 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,95 g) zu ergeben. NMR: δ H [d₆-DMSO] 13,08 (1H, b), 9,22 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 2,55 (3H, s), 1,34 (12H, s). LC-MS: Rt 3,34 min, MH⁺ 346.

Zwischenprodukt 21: N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid



[0131] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 4) (2,0 g), DIPEA (4 ml) und HATU (3,05 g) wurden in DMF (20 ml) aufgelöst und bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Cyclopropylmethylamin (568 mg) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (250 ml) und Wasser (50 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (2N, 50 ml) und wäßrigem Natriumbicarbonat (1M, 50 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure absorbiert und durch "Flash"-Säulenchromatographie, eluiert mit Cyclohexan/Ethylacetat (4:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (1,73 g) zu ergeben. NMR: δ H [d₆-DMSO] 8,54 (1H, t), 8,11 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 3,12 (2H, t), 1,32 (12H, s), 1,03 (1H, m), 0,42 (2H, m), 0,22 (2H, m). LC-MS: Rt 3,47 min, MH⁺ 316.

Zwischenprodukt 22: Methyl-4-brom-2-hydroxybenzoat

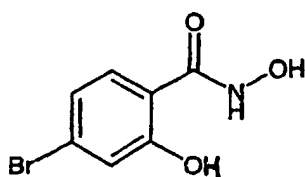


[0132] Eine Lösung aus 4-Brom-2-hydroxybenzoesäure (1,0 g) in Methanol (10 ml) wurde vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure (0,5 ml) behandelt und dann bei 75°C unter Stickstoff für 7 h gerührt. Das Gemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (30 ml) und Wasser (30 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (30 ml) rückextrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (2 × 50 ml) und Wasser (50 ml) gewa-

schen. Die getrockneten (MgSO_4) Extrakte wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung als einen beigen Feststoff (0,7 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,42 min.

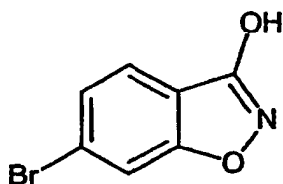
Zwischenprodukt 23: 4-Brom-N,2-dihydroxybenzamid



[0133] Eine Lösung aus Methyl-4-brom-2-hydroxybenzoat (Zwischenprodukt 22) (0,7 g) in Dioxan (5 ml) wurde zu einer Lösung aus Hydroxylaminhydrochlorid (0,32 g) und Natriumhydroxid (0,42 g) in Wasser (10 ml) zugetropft und dann bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Dioxan wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit 2N Salzsäure verrührt, um ein Präzipitat zu ergeben, das durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde, um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff (0,63 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,64 min.

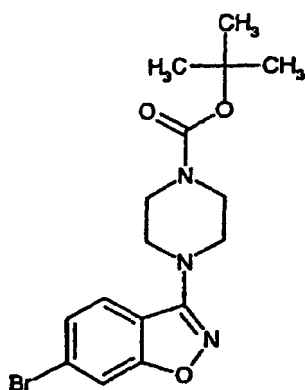
Zwischenprodukt 24: 6-Brom-1,2-Benzisoxazol-3-(3H)-on



[0134] Eine Lösung aus Carbonyldiimidazol (0,75 g) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml) wurde zu einer refluxierten Lösung aus 4-Brom-N,2-dihydroxybenzamid (Zwischenprodukt 23) (0,56 g) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) zugegeben, und dann für 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser suspendiert und 2N Salzsäure (10 ml) hinzugegeben. Das resultierende Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser und anschließend mit Cyclohexan gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff (0,37 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,30 min.

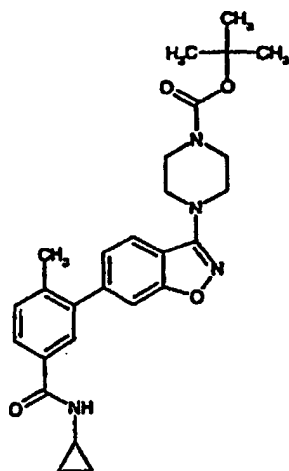
Zwischenprodukt 25: 1,1-Dimethylethyl-4-(6-brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperazincarboxylat



[0135] Eine Eisbad-gekühlte Lösung aus 6-Brom-1,2-benzisoxazol-3(2H)-on (Zwischenprodukt 24) (0,05 g) und trockenem Pyridin (0,05 ml) in trockenem Dichlormethan (4 ml) wurde unter Stickstoff gerührt und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (60 μl) behandelt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 4 h gerührt, mit Cyclohexan verdünnt, dann auf eine Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 1 g) aufgetragen und mit Dichlormethan eluiert, um ein gelbes Öl zu ergeben. Das Öl wurde in Acetonitril (2 ml) aufgelöst, mit 1,1-Dimethylethyl-1-piperazincarboxylat (0,04 g) und Diisopropylethylamin (0,05 ml) behandelt und dann bei 70°C unter Stickstoff für 20 h gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde über eine Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,016 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,62 min.

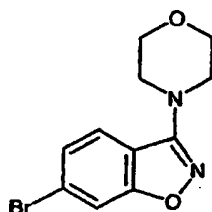
Zwischenprodukt 26: 1,1-Dimethylethyl-4-(6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperazincarboxylat



[0136] Ein Gemisch aus 1,1-Dimethylethyl-4-(6-brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperazincarboxylat (Zwischenprodukt 25) (0,04 g), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) (0,035 g), 2N wässrigem Natriumcarbonat (2 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1 mg) in Isopropanol (6 ml) wurde bei Rückfluß unter Stickstoff für 16 h gerührt. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure (Merck 7734) absorbiert und auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g), aufgetragen. Elution mit Dichlormethan:Methanol (98:2) ergab die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff (0,03 g).

LC-MS: Rt 3,50 min.

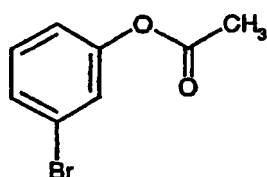
Zwischenprodukt 27: 6-Brom-4-(4-morpholinyl)-1,2-benzisoxazol



[0137] Eine Eisbad-gekühlte Lösung aus 6-Brom-1,2-benzisoxazol-3(2H)-on (Zwischenprodukt 24) (0,15 g) und trockenem Pyridin (0,15 ml) in trockenem Dichlormethan (12 ml) wurde unter Stickstoff gerührt und mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (180 µl) behandelt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 90 min gerührt, mit Cyclohexan verdünnt, dann auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen und mit Cyclohexan und Dichlormethan eluiert, um ein farbloses Öl zu ergeben. Das Öl wurde in Acetonitril (4 ml) aufgelöst, mit Morpholin (61 µl) und Diisopropylethylamin (0,15 ml) behandelt, und dann bei 70°C unter Stickstoff für 16 h gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) unter Verwendung von Dichlormethan: Ethanol: 0,88 Ammoniak aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,03 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,01 min.

Zwischenprodukt 28: 3-Bromphenylacetat

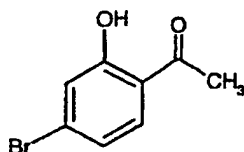


[0138] Essigsäureanhydrid wurde zu einer eiskalten Lösung aus 3-Bromphenol (55 g) in Pyridin (25 ml) zuge-
tropft, und die Lösung wurde dann bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. 2N Salzsäure (160 ml) wurde hinzuge-

geben, und das Gemisch wurde mit Ether (2-mal) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung als eine braune Flüssigkeit (30,8 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,0 min.

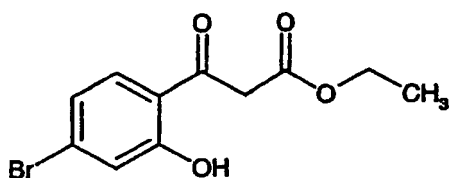
Zwischenprodukt 29: 1-(4-Brom-2-hydroxyphenyl)ethanol



[0139] 3-Bromphenylacetat (Zwischenprodukt 28) (30,6 g) wurde portionsweise zu gepulverten Aluminiumchlorid (15,5 g) unter Rühren hinzugegeben. Die resultierende Flüssigkeit wurde bei 170°C unter Stickstoff 1 h und dann bei 70°C für 2 h gerührt. 2N Salzsäure (150 ml) wurde hinzugegeben, und dem Gemisch wurde erlaubt, auf Raumtemperatur abzukühlen. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2-mal) extrahiert, und das Lösungsmittel wurde verdampft, um ein dunkles Öl zurückzulassen, das auf Kieselsäure (500 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (4:1), aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung als einen leichtgefärbten Halbfeststoff (26,8 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,2 min.

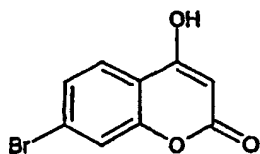
Zwischenprodukt 30: Ethyl-3-(4-brom-2-hydroxyphenyl)-3-oxopropanoat



[0140] Eine Lösung aus Ethyl-3-(4-brom-2-hydroxyphenyl)-3-oxopropanoat (Zwischenprodukt 29) (30 g) in trockenem Toluol (10 ml) wurde zu einer gerührten Suspension aus Natriumhydrid (60%ige Öldispersion, 1,54 g) in trockenem Toluol (15 ml) bei Rückfluß unter Stickstoff zugetropft. Nach der Zugabe wurde das Rühren für weitere 10 min fortgeführt, und Diethylcarbonat (3,39 ml) wurde über einen Zeitraum von 30 min zugegeben. Das Gemisch wurde dann bei Rückfluß für 18 h gerührt. Nach erfolgtem Abkühlen wurde eiskalte 2N Salzsäure (150 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (100 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (10:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff (2,87 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,25 min.

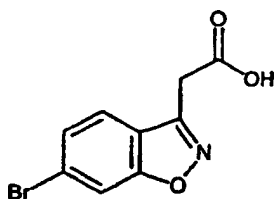
Zwischenprodukt 31: 7-Brom-4-hydroxy-2H-chromen-2-on



[0141] Eine Lösung aus Ethyl-3-(4-brom-2-hydroxyphenyl)-3-oxopropanoat (Zwischenprodukt 30) (2,0 g) in trockenem Toluol (20 ml) wurde bei Rückfluß unter Stickstoff 24 h gerührt. Nach erfolgtem Abkühlen wurde das resultierende Präzipitat durch Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,32 g) zu ergeben.

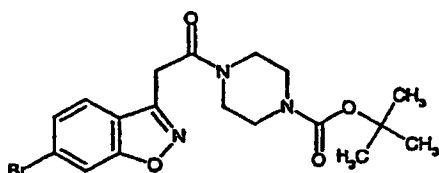
LC-MS: Rt 3,47 min.

Zwischenprodukt 32: (6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)essigsäure



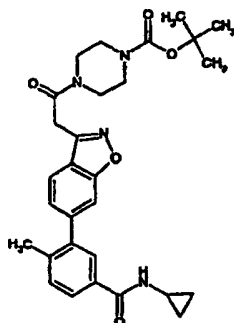
[0142] Natriummetall (0,36 g) wurde in trockenem Ethanol (30 ml) aufgelöst und dann mit Hydroxylaminhydrochlorid (1,12 g) behandelt. Eine Lösung aus 7-Brom-4-hydroxy-2H-chromen-2-on (Zwischenprodukt 31) (1,3 g) in trockenem Ethanol (30 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Rückfluß unter Stickstoff 3,5 h gerührt. Nach erfolgtem Abkühlen wurde das Gemisch zu 2M wäßrigem Natriumbicarbonat (100 ml) hinzugegeben. Wasser (100 ml) und Dichlormethan (100 ml) wurden hinzugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Schicht wurde mit mehr Dichlormethan (75 ml) gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde durch die vorsichtige Zugabe von 2N Salzsäure angesäuert, um ein Präzipitat hervorzubringen, das durch Filtration gesammelt und getrocknet wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,06 g) zu ergeben. LC-MS: Rt 2,99 min.

Zwischenprodukt 33: 1,1-Dimethylethyl-4-[(6-brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)acetyl]-1-piperazincarboxylat



[0143] Eine Suspension aus (6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)essigsäure (Zwischenprodukt 32) (0,06 g) und HATU (0,09 g) in trockenem Tetrahydrofuran (2 ml) wurde bei Raumtemperatur für 5 min gerührt. 1-Hydroxybenzotriazol (0,03 g) und 1,1-Dimethylethyl-1-piperazincarboxylat (0,04 g) wurden hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde für weitere 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und 2N wäßrigem Natriumcarbonat aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen, sequentiell mit Dichlormethan, Chloroform, Ether und Ethylacetat eluiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,09 g) zu ergeben. LC-MS: Rt 3,21 min.

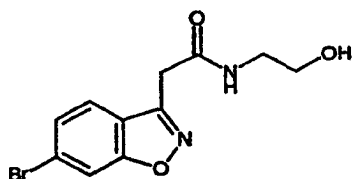
Zwischenprodukt 34: 1,1-Dimethylethyl-4-[(6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1,2-benzisoxazol-3-yl)acetyl]-1-piperazincarboxylat



[0144] Ein Gemisch aus 1,1-Dimethylethyl-4-[(6-brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)acetyl]-1-piperazincarboxylat (Zwischenprodukt 33) (0,045 g) N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) (0,03 g) und 2M wäßrigem Natriumcarbonat (0,65 ml) in Isopropanol (2,5 ml) unter Stickstoff wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1 mg) behandelt und dann bei Rückfluß für 18 h gerührt. Nach erfolgtem Abkühlen wurde das Gemisch auf Kieselsäure (Merck 7734) absorbiert und auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen. Sequentielle Elution mit Dichlormethan, Chloroform, Ether, Ethylacetat, Acetonitril und Aceton brachten die Titelverbindung als einen weißen Feststoff

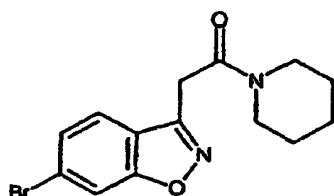
(0,03 g) hervor.
LC-MS: Rt 3,16 min.

Zwischenprodukt 35: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamid



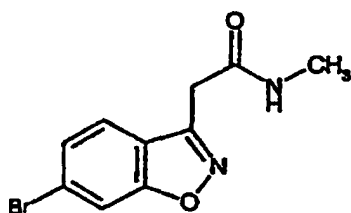
[0145] Eine Suspension aus (6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)essigsäure (Zwischenprodukt 32) (0,10 g) und HATU (0,18 g) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde bei Raumtemperatur für 10 min gerührt und dann mit 1-Hydroxybenzotriazol (0,05 g), 2-Aminoethanol (0,03 ml) und Diisopropylethylamin (0,2 ml) behandelt. Das Gemisch wurde für weitere 18 h gerührt und dann unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (5 ml) und 2M wässrigem Natriumcarbonat (5 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und dann auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche aufgetragen. Sequentielle Elution mit Dichlormethan, Ether, Ethylacetat, Acetonitril und Aceton brachte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,08 g) hervor.
LC-MS: Rt 2,42 min.

Zwischenprodukt 36: 6-Brom-3-[2-oxo-2-(1-piperidiny)ethyl]-1,2-benzisoxazol



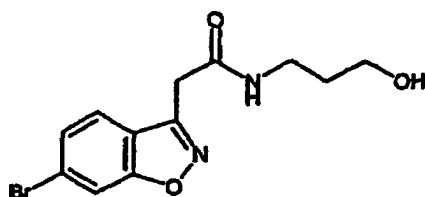
[0146] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von Piperidin (0,05 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,10 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,09 min.

Zwischenprodukt 37: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-methylacetamid



[0147] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung einer Lösung aus Methylamin in Tetrahydrofuran (2M, 0,235 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,10 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,59 min.

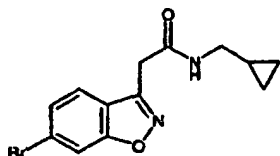
Zwischenprodukt 38: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-(3-hydroxypropyl)acetamid



[0148] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von 3-Aminopropanol (0,04 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,09 g) zu ergeben.

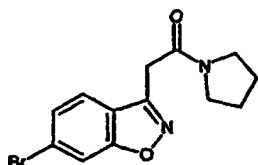
LC-MS: Rt 2,48 min.

Zwischenprodukt 39: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-(cyclopropylmethyl)acetamid



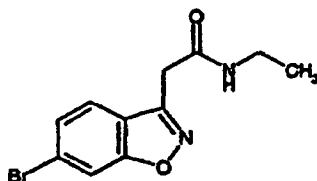
[0149] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von Cyclopropylmethylamin (0,04 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,11 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,99 min.

Zwischenprodukt 40: 6-Brom-3-[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1,2-benzisoxazol



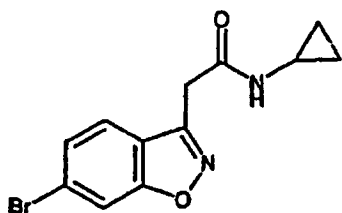
[0150] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von Pyrrolidin (0,04 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,10 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,87 min.

Zwischenprodukt 41: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-ethylacetamid



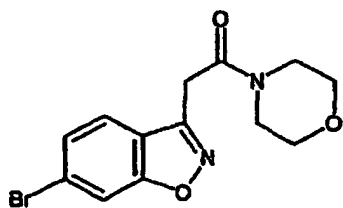
[0151] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von Ethylamin in Tetrahydrofuran (0,235 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,09 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,74 min.

Zwischenprodukt 42: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-cyclopropylacetamid



[0152] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von Cyclopropylamin (0,03 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,08 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,78 min.

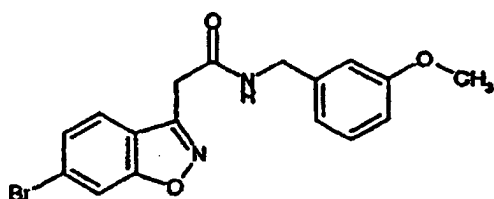
Zwischenprodukt 43: 6-Brom-3-[2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-1,2-benzisoxazol



[0153] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von Morpholin (0,04 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,10 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,69 min.

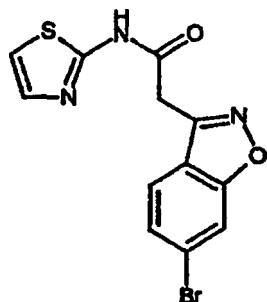
Zwischenprodukt 44: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-[[3-(methyloxy)phenyl]methyl]acetamid



[0154] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von 3-Methoxybenzylamin (0,06 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,10 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,20 min.

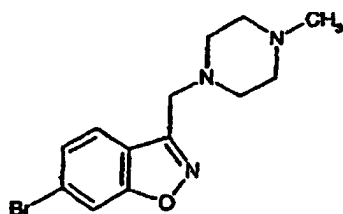
Zwischenprodukt 45: 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-1,3-thiazol-2-ylacetamid



[0155] Das Verfahren für Zwischenprodukt 35 wurde unter Verwendung von 2-Amino-1,3-thiazol (0,05 ml) anstelle von 2-Aminoethanol befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,06 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,11 min.

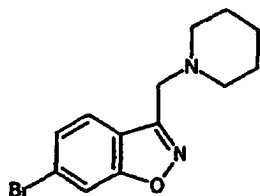
Zwischenprodukt 46: 6-Brom-3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-1,2-benzisoxazol



[0156] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 1 (0,06 g), 1-Methylpiperazin (0,05 ml) und Diisopropylethylamin (0,1 ml) in DMF (0,5 ml) wurde bei 65°C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem Natriumhydrogencarbonat aufgetrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat rück-extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser (2×) und Salzlösung gewaschen, unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und unter einem Strahl von Stickstoff konzentriert. Der Rückstand wurde über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 2 g), eluiert mit Dichlormethan:Methanol:Ethylamin (100:0:1 bis 95:5:1) aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (0,04 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,07 min.

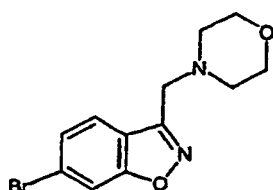
Zwischenprodukt 47: 6-Brom-3-(1-piperidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol



[0157] Das Verfahren für Zwischenprodukt 46 wurde unter Verwendung von Piperidin (0,05 ml) anstelle von 1-Methylpiperazi befolgt. Elution der SPE-Kartusche mit Cyclohexan:Ethylacetat:Triethylamin (100:0:1 bis 80:20:1) ergab die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (0,03 g).

LC-MS: Rt 2,00 min.

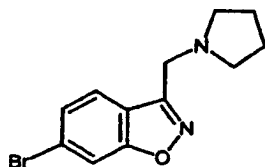
Zwischenprodukt 48: 6-Brom-3-(4-morpholinylmethyl)-1,2-benzisoxazol



[0158] Das Verfahren für Zwischenprodukt 46 wurde unter Verwendung von Morpholin (0,05 ml) anstelle von 1-Methylpiperazin befolgt. Elution der SPE-Kartusche mit Cyclohexan:Ethylacetat:Triethylamin (100:0:1 bis 66:33:1) ergab die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (0,04 g).

LC-MS: Rt 2,46 min.

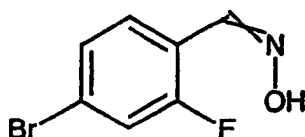
Zwischenprodukt 49: 6-Brom-3-(1-pyrrolidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol



[0159] Das Verfahren für Zwischenprodukt 46 wurde unter Verwendung von Pyrrolidin (0,05 ml) anstelle von 1-Methylpiperazin befolgt. Elution der SPE-Kartusche mit Cyclohexan:Ethylacetat:Triethylamin (100:0:1 bis 80:20:1) ergab die Titelverbindung als einen blaßgelben Feststoff (0,03 g).

LC-MS: Rt 1,88 min.

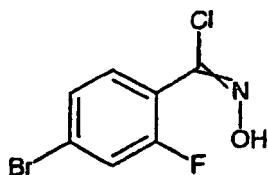
Zwischenprodukt 50: 4-Brom-2-fluorbenzaldehydoxim



[0160] Eine Lösung aus Hydroxylamin in Wasser (50 %, 5 ml) wurde zu einer Lösung aus 4-Brom-2-fluorbenzaldehyd (1, g) in Ethanol (5 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 66 h gerührt. Das Ethanol wurde unter Vakuum entfernt, und der wäßrige Rückstand wurde mit Ethylacetat (2×) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 20 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (100:0 bis 50:50), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,94 g) zu ergeben.

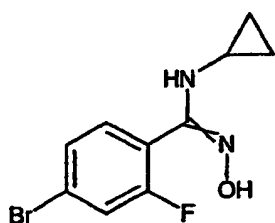
LC-MS: Rt 3,15 min.

Zwischenprodukt 51: 4-Brom-2-fluor-N-hydroxybenzolcarboximidoylchlorid



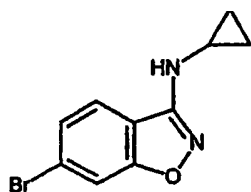
[0161] N-Chlorsuccinimid (0,075 g) wurde zu einer Lösung aus 4-Brom-2-fluorbenzaldehydoxim (Zwischenprodukt 50) (0,44 g) in DMF (1 ml) gegeben und dann für mehrere Minuten bei 55°C erhitzt. Dem Gemisch wurde erlaubt auf < 50°C abzukühlen, und dann wurde mehr N-Chlorsuccinimid (0,22 g) hinzugegeben. Nach einigen Minuten wurde dem Gemisch erlaubt, auf Raumtemperatur abzukühlen, und wurde dann zwischen Wasser und Ether aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, die wäßrige Schicht mit Ether rückextrahiert (2×), und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert, um einen weißen Feststoff (0,46 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,11 min.

Zwischenprodukt 52: 4-Brom-N-cyclopropyl-2-fluor-N'-hydroxybenzolcarboximidamid



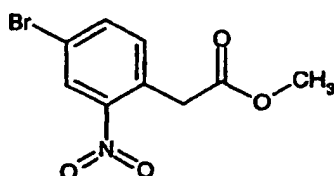
[0162] Cyclopropylamin (1,6 ml) wurde zu einer eiskalten Lösung aus 4-Brom-2-fluor-N-hydroxybenzolcarboximidoylchlorid (Zwischenprodukt 51) (0,59 g) in trockenem Ether (25 ml) unter Stickstoff zugetropft. Nach der Zugabe wurde dem Gemisch erlaubt, auf Raumtemperatur zu erwärmen, und wurde dann für 18 h gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, dann durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (3:2), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,435 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,69 min.

Zwischenprodukt 53: 6-Brom-N-cyclopropyl-1,2-benzisoxazol-3-amin



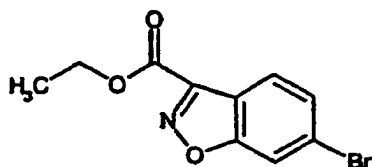
[0163] 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,12 ml) wurde zu 4-Brom-N-cyclopropyl-2-fluor-N'-hydroxybenzolcarboximidamid (Zwischenprodukt 52) (0,2 g) in Tetrahydrofuran (2 ml) zugegeben, und dann in einer Mikrowelle für 70 min auf 150°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf einer Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 20 g) aufgetragen, dann mit Cyclohexan: Ethylacetat (100:0 bis 80:20) eluiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,13 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,16 min.

Zwischenprodukt 54: Methyl(4-brom-2-nitrophenyl)acetat



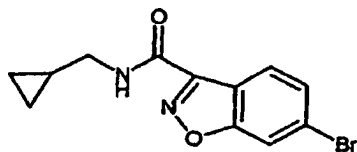
[0164] Konzentrierte Salzsäure (1 ml) wurde zu einer Lösung aus (4-Brom-2-nitrophenyl)essigsäure (7,07 g) hinzugegeben, und die Lösung wurde unter Rückfluß für 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, um die Titelverbindung als einen kristallinen braunen Feststoff (7,39 g) zurückzulassen.
LC-MS: Rt 3,13 min.

Zwischenprodukt 55: Ethyl-6-brom-1,2-benzisoxazol-3-carboxylat



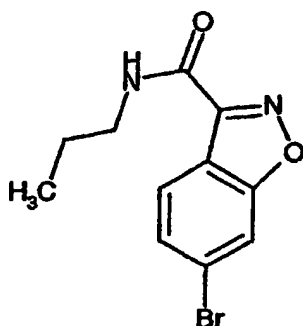
[0165] Natriummetall (0,09 g) wurde in absolutem Ethanol (2 ml) unter Stickstoff aufgelöst. Eine Lösung aus (4-Brom-2-nitrophenyl)acetat (Zwischenprodukt 54) (1,0 g) in Ethanol (8 ml) wurde mit Isoamylnitrit (0,6 ml) behandelt, gefolgt von der Natriumethoxid-Lösung, was ein schwarzes Gemisch hervorbrachte. Das Gemisch wurde bei 60°C für 90 min gerührt, dann bei Raumtemperatur für 18 h belassen. 2N Salzsäure (20 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2×) und Salzlösung gewaschen, unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (100:0 bis 97:3), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Feststoff (577 mg) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,40 min.

Zwischenprodukt 56: 6-Brom-N-(cyclopropylmethyl)-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



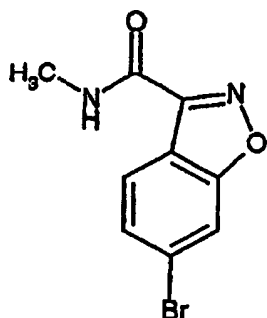
[0166] Eine Lösung aus Ethyl-6-brom-1,2-benzisoxazol-3-carboxylat (Zwischenprodukt 55) (0,05 g) und Cyclopropylamin (0,03 ml) in Methanol (1 ml) wurde bei Rückfluß für 6 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde mit Ether zerrieben, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,04 g) zu ergeben.

Zwischenprodukt 57: 6-Brom-N-propyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamide



[0167] Das Verfahren von Zwischenprodukt 56 wurde unter Verwendung von Propylamin (0,025 ml) anstelle von Cyclopropylmethylamin befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,04 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,30 min.

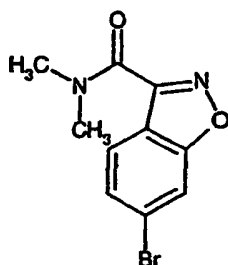
Zwischenprodukt 58: 6-Brom-N-methyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0168] Das Verfahren für Zwischenprodukt 56 wurde unter Verwendung einer Lösung aus Methylamin in Methanol (2M, 0,45 ml) anstelle von Cyclopropylmethylamin befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,03 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,92 min

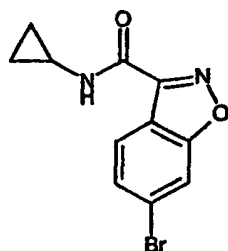
Zwischenprodukt 59: 6-Brom-N,N-dimethyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0169] Das Verfahren für Zwischenprodukt 56 wurde unter Verwendung einer Lösung aus Dimethylamin in Methanol (2M, 0,13 ml) anstelle von Cyclopropylmethylamin befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,88 min.

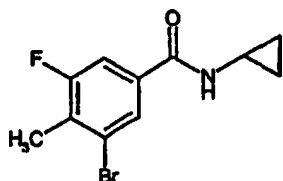
Zwischenprodukt 60: 6-Brom-N-cyclopropyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0170] Das Verfahren für Zwischenprodukt 56 wurde unter Verwendung von Cyclopropylamin (0,025 ml) anstelle von Cyclopropylmethylamin befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,05 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,30 min.

Zwischenprodukt 61: 3-Brom-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid

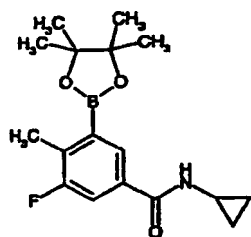


[0171] 3-Fluor-4-methylbenzoesäure (0,46 g) wurde zu einem gerührten Gemisch aus Brom (2,31 ml) und Eisenpulver (0,25 g) unter Stickstoff hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei 20°C für 4 h gerührt und dann für 16

h stehengelassen. Eine Natriumthiosulfat-Lösung (200 ml) wurde hinzugegeben, und das Produkt wurde in Ethylacetat (3 × 150 ml) extrahiert. Die Ethylacetat-Extrakte wurden vereinigt und unter Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde in DMF (7 ml) aufgelöst und Cyclopropylamin (0,28 ml), 1-Hydroxybenzotriazol (0,405 g), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,575 g) und Diisopropylethylamin (0,52 ml) wurden hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 5 h bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Salzsäure (0,5M) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kiesel-säure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (6:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (359 mg) zu ergeben.

LC-MS: MH^+ 272.

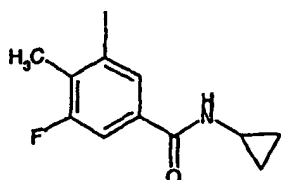
Zwischenprodukt 62: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid



[0172] 3-Brom-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid (Zwischenprodukt 61) (900 mg), Bispinacolatodibor (4,5 g), Kaliumacetat (2,1 g) und PdCl_2dppf (75 mg) wurden in DMF (40 ml) gemischt und bei 100°C für 18 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde auf Kieselsäure absorbiert und auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 2 × 10 g) aufgetragen und mit Cyclohexan:Ethylacetat (100:0 bis 94:6 eluiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde aus Cyclohexan rekristallisiert, um die Titelverbindung (260 mg) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,39 min.

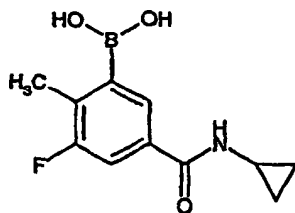
Zwischenprodukt 63: N-Cyclopropyl-3-fluor-5-iod-4-methylbenzamid



[0173] N-Iodsuccinimid (22,5 g) wurde in einem Teil zu einer Lösung aus 3-Fluor-4-methylbenzoesäure (15,4 g) in Trifluormethansulfonsäure (100 ml) bei 0°C über 3 h hinzugegeben, und dem Gemisch wurde erlaubt über Nacht auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis/Wasser (400 ml) gegossen, und das Präzipitat wurde durch Filtration aufgesammelt und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde in Ethylacetat aufgelöst, mit wässrigem Natriumthiosulfat (2×) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Thionylchlorid (30 ml) behandelt und bei 100°C für 2,5 h erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Dichlormethan (100 ml) aufgelöst. Natriumcarbonat (25 g) und Cyclopropylamin (13 ml) wurden zu der Lösung hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 72 h gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und der Rückstand wurde mit Dichlormethan und Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Wäschen wurden unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kiesel-säure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (78:22 bis 72:28), aufgereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

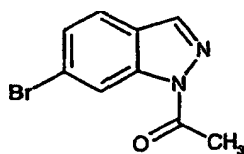
LC-MS: Rt 3,16 min.

Zwischenprodukt 64: {5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}borsäure



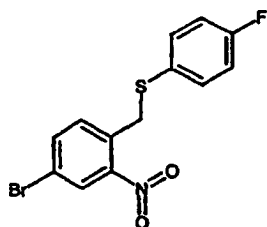
[0174] N-Cyclopropyl-5-fluor-3-iod-4-methylbenzamid (Zwischenprodukt 63) (5 g) in Tetrahydrofuran (75 ml) wurde auf 0°C abgekühlt, und dann mit Natriumhydrid (60%ige Öldispersion, 1,23 g) portionsweise über 10 Minuten behandelt. Nachdem das Schäumen sich eingestellt hatte, wurde die Reaktion auf -75°C abgekühlt und n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 20 ml) über einen Zeitraum von 20 min hinzugegeben, wobei eine Temperatur von < -70°C aufrechterhalten wurde. Triisopropylborat (8 ml) wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei -70°C für 4 h gerührt. Wasser (20 ml) wurde hinzugegeben, und dem Gemisch wurde erlaubt sich auf 5°C zu erwärmen. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid und Ethylacetat aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan/Ethylacetat aufgelöst und durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Dichlormethan:Ethylacetat (95:5 bis 0:100), dann Methanol, aufgereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,19 min.

Zwischenprodukt 65: 1-Acetyl-6-brom-1H-indazol



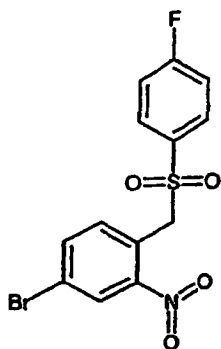
[0175] Eine Lösung aus 4-Brom-2-methylanilin (10,0 g) in Chloroform (100 ml) wurde mit Acetanhydrid (11,5 g) und Kaliumacetat (5,8 g) behandelt, dann bei 55°C für 5 h gerührt, um eine dicke Suspension zu ergeben. t-Butylnitrit (19,2 ml) und 18-Krone-6 (28,4 g) wurden hinzugegeben, um eine Lösung zu ergeben, die bei 55°C für weitere 21 h gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der ölige Rückstand wurde durch ein Kissen aus Kieselsäure (150 g) unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (4:1) eluiert. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (20:1 bis 8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (5,08 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,20 min.

Zwischenprodukt 66: (4-Brom-2-nitrophenyl)methyl-4-fluorphenylsulfid



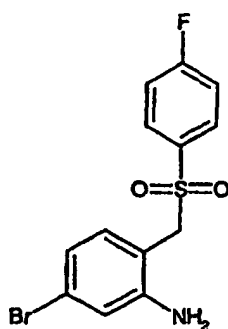
[0176] Zu einer Lösung aus 4-Brom-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (0,60 g) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 4-Fluorothiophenol (1,2 ml) und Diisopropylethylamin (0,45 ml) hinzugegeben. Nach Rühren für 2 h wurde das Gemisch unter Vakuum aufkonzentriert und durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Petrolether (40-60°C):Dichlormethan (9:1 bis 8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,52 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,73 min.

Zwischenprodukt 67: (4-Brom-2-nitrophenyl)methyl-4-fluorphenylsulfon



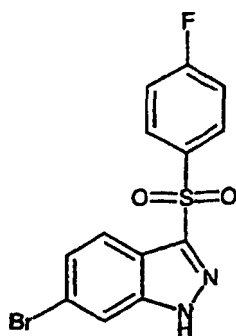
[0177] Eine Suspension aus Oxon (3,55 g) in Wasser (8 ml) wurde zu einer Lösung aus (4-Brom-2-nitrophenyl)methyl-4-fluorphenylsulfid (Zwischenprodukt 66) (0,52 g) in Acetonitril (10 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 5 h gerührt, filtriert, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen. Das biphasische Filtrat wurde getrennt, die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (2 × 50 ml) rückextrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wäßrigem Natriummetabisulfid (5 %, 100 ml) und Salzlösung gewaschen. Die getrockneten (MgSO₄) Extrakte wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung (0,56 g) zu ergeben. LC-MS: Rt 3,33 min.

Zwischenprodukt 68: (5-Brom-2-[[4-(4-fluorphenyl)sulfonyl]methyl]phenyl)amin



[0178] Gesättigtes Ammoniumchlorid (2,2 ml) und Eisenpulver (0,25 g) wurden zu einer Suspension aus (5-Brom-2-[[4-(4-fluorphenyl)sulfonyl]methyl]phenyl)amin (Zwischenprodukt 67) (0,56 g) in Toluol (10 ml) hinzugegeben, dann für 18 h bei Rückfluß gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt und eingedampft, um einen weißen Feststoff zu ergeben, der zwischen Ethylacetat (3 × 20 ml) und gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat (15 ml) aufgetrennt wurde. Die getrockneten (MgSO₄) organischen Extrakte wurden unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung (0,42 g) zu ergeben. LC-MS: Rt 3,16 min.

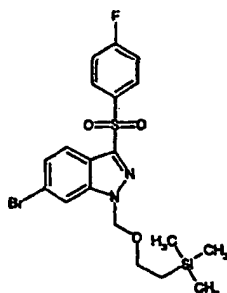
Zwischenprodukt 69: (5-Brom-3-[[4-(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol



[0179] Zu einer Suspension aus (5-Brom-2-[[4-(4-fluorphenyl)sulfonyl]methyl]phenyl)amin (Zwischenprodukt 68) (0,42 g) in Chloroform (10 ml) wurde Kaliumacetat (135 g) und Acetanhydrid (0,24 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde unter Stickstoff bei Rückfluß für 18 h erhitzt. 18-Krone-6 (0,64 g) und tert-Butylnitrit (0,435 ml) wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Rückfluß für weitere 42 h gerührt. Das Gemisch wurde

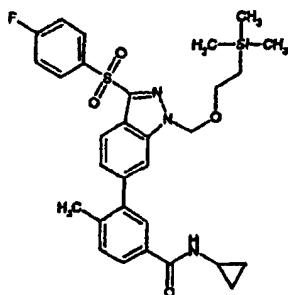
unter Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (4:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,16 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,43 min.

Zwischenprodukt 70: 6-Brom-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1-([2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy)methyl)-1H-indazol



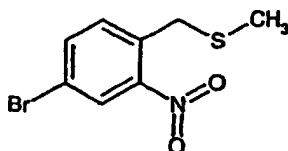
[0180] Natrium-tert-butoxid (35 g) wurde zu einer eiskalten Lösung aus 6-Brom-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol (Zwischenprodukt 69) (0,11 g) in Tetrahydrofuran (1,5 ml) hinzugegeben. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0,06 ml) wurde dann hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur über eine Stunde erwärmt. Die Reaktion wurde unter Verwendung von 2M wässrigem Ammoniak (1 ml) und Methanol (1 ml) abgeschreckt, das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche, eluiert mit Cyclohexan:Dichlormethan (100:0 bis 0:100) aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,67 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 4,09 min.

Zwischenprodukt 71: N-Cyclopropyl-3-[3-][(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1-([2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy)methyl)-1H-indazol-6-yl]-4-methylbenzamid



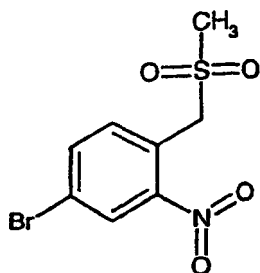
[0181] Eine Gemisch aus 6-Brom-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1-([2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy)methyl)-1H-indazol (Zwischenprodukt 70) (0,06 g), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) (0,04 g), wässrigem Natriumcarbonat (1M, 0,66 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,015 g) in 1,2-Dimethoxyethan (4 ml) wurde unter Rückfluß unter Stickstoff für 18 h gerührt. Das Gemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (100:0 bis 50:5) aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,05 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,91 min.

Zwischenprodukt 72: (4-Brom-2-nitrophenyl)methylmethylsulfid



[0182] Eine Suspension aus 4-Brom-1-(brommethyl)-2-nitrobenzol (1,0 g) und Natriummethanthiolat (0,285 g) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Stickstoff für 60 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, Chloroform (50 ml) wurde hinzugegeben, und der zurückgelassene Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung (0,89 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,35 min.

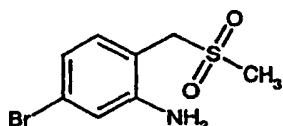
Zwischenprodukt 73: (4-Brom-2-nitrophenyl)methylmethylsulfon



[0183] Eine Suspension aus Oxon (7,94 g) in Wasser (16 ml) wurde zu einer Lösung aus (4-Brom-2-nitrophenyl)methylmethylsulfid (Zwischenprodukt 72) (0,52 g) in Acetonitril (20 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 5 h gerührt, filtriert, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat gewaschen. Das biphasische Filtrat wurde aufgetrennt, die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (2 × 50 ml) rückextrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit wäßrigem Natriummetabisulfit (5 %, 100 ml), Wasser und Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet, dann unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung (0,35 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,72 min.

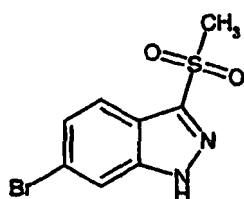
Zwischenprodukt 74: {5-Brom-2-[(methylsulfonyl)methyl]phenyl}amin



[0184] Zinn(II)-chloriddihydrat (1,34 g) wurde zu einer gerührten Suspension aus (4-Brom-2-nitrophenyl)methylmethylsulfon (Zwischenprodukt 73) in trockenem Ethanol (10 ml) hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei 50°C unter Stickstoff für 2,5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen wäßrigem Natriumhydroxid (2M, 30 ml) und Dichlormethan (200 ml) aufgetrennt. Die organische Phase wurde unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung (0,26 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,42 min.

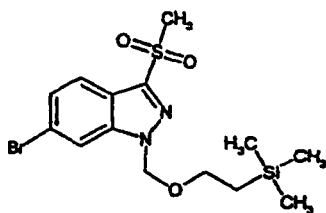
Zwischenprodukt 75: 6-Brom-3-(methylsulfonyl)-1H-indazol



[0185] Zu einer Suspension aus {5-Brom-2-[(methylsulfonyl)methyl]phenyl}amin (Zwischenprodukt 74) (0,26 g) in Chloroform (8 ml) wurde Kaliumacetat (0,11 g) und Acetanhydrid (0,195 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde unter Stickstoff bei Rückfluß für 18 h erhitzt. 18-Krone-6 (0,26 g) und tert-Butylnitrit (0,35 ml) wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Rückfluß für weitere 88 h gerührt. Das Gemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (4:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,14 g) zu ergeben.

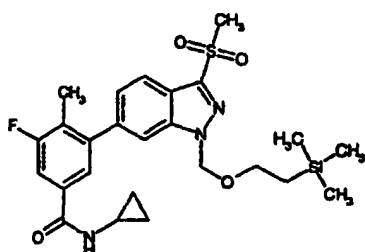
LC-MS: Rt 2,85 min.

Zwischenprodukt 76: 6-Brom-3-(methylsulfonyl)-1-({[2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy}methyl)-1H-indazol



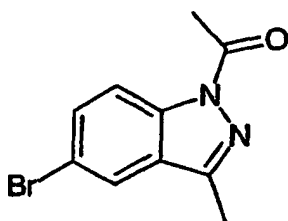
[0186] Natrium-tert-butoxid (0,057 g) wurde zu einer eiskalten Lösung aus 6-Brom-3-(methylsulfonyl)-1H-indazol (Zwischenprodukt 75) (0,14 g) in Tetrahydrofuran (1,5 ml) hinzugegeben. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0,11 ml) wurde dann hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur über 1 h erwärmt. Die Reaktion wurde unter Verwendung von 2M wäßrigem Ammoniak (1 ml) und Methanol (1 ml) abgeschreckt, das Lösungsmittel wurde verdampft, und der wäßrige Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet, und unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindung (0,67 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,81 min.

Zwischenprodukt 77: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[3-(methylsulfonyl)-1-({[2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy}methyl)-1H-indazol-6-yl]benzamid



[0187] Ein Gemisch aus 6-Brom-3-(methylsulfonyl)-1-({[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-indazol (Zwischenprodukt 76) (0,18 g), N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 62) (0,14 g), wäßrigem Natriumcarbonat (1M, 1,32 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,01 g) in Isopropanol (2 ml) wurde bei Rückfluß unter Stickstoff für 18 h gerührt. Das Gemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (2:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,15 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,82 min.

Zwischenprodukt 78: 1-Acetyl-5-brom-3-methyl-1H-indazol



[0188] Eine Lösung aus 4-Brom-2-ethylanilin (1,09 g) in Chloroform (20 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Kaliumacetat (0,49 g) behandelt, gefolgt von Acetanhydrid (0,95 ml). 18-Krone-6 (0,26 g) und t-Butylnitrit (1,32 ml) wurden nach 30 min hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Rückfluß für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform verdünnt und mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die organische Phase wurde unter Verwendung einer hydrophoben Fritte aufgetrennt und das Lösungsmittel wurde verdampft, um die Titelverbindung als einen braunen Feststoff (1,0 g) zu ergeben.
NMR: δ H [CDCl₃] 8,30 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,63 (1H, d), 2,74 (3H, s), 2,55 (3H, s).

Allgemeines Verfahren A

[0189] Das Halogenid (30 μ mol) wurde in DME oder DMF (0,4-0,5 ml) aufgelöst. Der Boronatester (30 μ mol

in 0,2 ml DME oder DMF), Natriumcarbonat (10 % wäßrige Lösung 0,25 ml) und

(A) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (3,5 µmol in 0,1 ml DME) oder

(B) FibreCat™ 1001 (12 mg) wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde unter Stickstoff bei 80°C für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde

(A) durch Kieselsäure (100 mg) filtriert und mit Methanol gewaschen,

(B) durch Celite filtriert und mit DME oder DMF gewaschen.

[0190] Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde in DMSO (0,25 ml) aufgelöst und durch präparative massengerichtete LC-MS aufgereinigt.

Allgemeines Verfahren B

[0191] Eine Lösung aus N-Cyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid (Beispiel 17, 30 mg) in Dichlormethan (2 ml) wurde zu dem Sulfonylchlorid (0,11 mmol) hinzugegeben. Pyridin (50 µmol) wurde hinzugegeben, und die Lösung wurde bei 20°C für 18 h gerührt (falls eine Lösung nicht erzeugt wird, wird eine substantielle Menge des 2-substituierten Produkts gebildet). Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (4:1 bis 1:1), aufgereinigt.

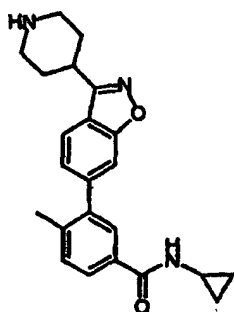
Allgemeines Verfahren C

[0192] Eine Lösung aus N-Cyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid (Beispiel 17) oder N-Cyclopropyl-3-fluor-5-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid (Beispiel 60) (100 mg) in DMF (3 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Öl, 16,5 mg) unter Stickstoff behandelt. Nach 10 min wurde das Sulfonylchlorid (1,2 Äquivalente) hinzugegeben, und die Suspension wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Methanol (5 ml) wurde hinzugegeben, das Lösungsmittel wurde verdampft, und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit einem Cyclohexan:Ethylacetat-Gradienten oder durch präparative reverse Phase-HPLC gereinigt.

Allgemeines Verfahren D

[0193] Die Lösung des Esters Methyl(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) oder Methyl(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) (0,015 g) in Methanol (0,2 ml) wurde mit einem Amin (3 Äquivalenten) behandelt, dann bei 65°C unter Stickstoff für 18 h gerührt. Das Methanol wurde verdampft und der Rückstand, in Chloroform, wurde auf einer Varian SCX-2-Ionenaustauschsäule aufgetragen und mit Chloroform:Methanol (9:1) eluiert. Falls benötigt wurde das Produkt ferner durch präparative reverse Phase-HPLC aufgereinigt.

Beispiel 1: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)benzamid

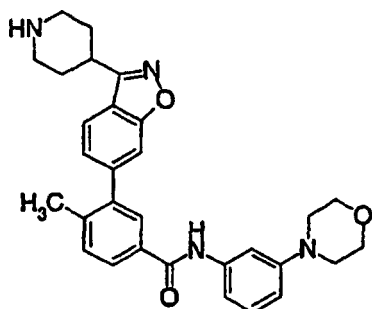


[0194] Beispiel 1 wurde durch das allgemeine Verfahren A unter Verwendung von 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol und Zwischenprodukt 5 hergestellt.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,43 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,75 (3H, m), 7,43 (2H, t), 3,6 (1H, m), 3,4 (2H, m), 3,12 (2H, m), 2,85 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,2 (2H, m), 2,1 (2H, m), 0,67 (2H, m), 0,56 (2H, m).

LC-MS: Rt 2,31 min, MH⁺ 376.

Beispiel 2: 4-Methyl-N-(3-morpholin-4-ylphenyl)-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)benzamid

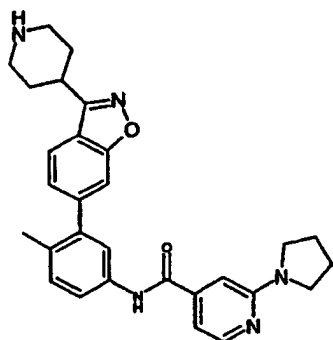


[0195] Beispiel 2 wurde durch das allgemeine Verfahren A unter Verwendung von 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol und Zwischenprodukt 10 hergestellt.

NMR: δ H [d₆-DMSO] 10,09 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,91 (1H, brs), 7,82 (1H, brs), 7,51 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,39 (1H, brs), 7,29 (1H, brd), 7,19 (1H, t), 6,70 (1H, dd), 3,74 (4H, apparent t), 3,48 (1H, brm), 3,29 (2H, brd), 3,09 (4H, apparent t), 2,95 (2H, brt), 2,34 (3H, s), 2,15 (2H, brd), 2,01 (2H, brt).

LC-MS: Rt 2,56 min, MH⁺ 497.

Beispiel 3: N-[4-Methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]-2-pyrrolidin-1-ylisonicotinamid

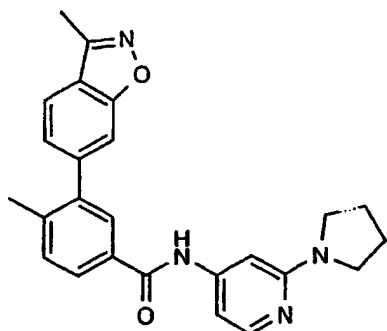


[0196] Beispiel 3 wurde durch das allgemeine Verfahren A unter Verwendung von 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol und Zwischenprodukt 13 hergestellt.

NMR: δ H [d₆-DMSO] 10,3 (1H, s), 8,4 (1H, s), 8,2 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,75 (3M, m), 7,4 (1H, d), 7,3 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,85 (1H, s), 3,45 (4M, m), 3,2 (2M, d), 2,9 (2H, t), 2,25 (3H, s), 2,1 (2H, d), 1,95 (4H, m).

C-MS: Rt 2,26 min, MH⁺ 482.

Beispiel 4: N-[4-Methyl-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]-2-pyrrolidin-1-ylisonicotinamid



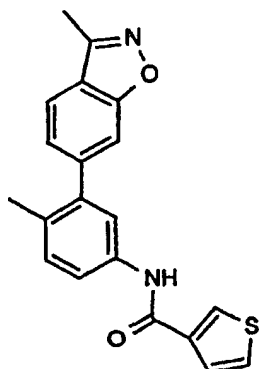
[0197] Ein Gemisch aus 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (11 mg), N-[4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-isonicotinamid (Zwischenprodukt 13, 15 mg) und wäßrigem Natriumcarbonat (0,5M, 0,25 ml) in wasserfreiem DME (1 ml) wurde entgast und dann unter Stickstoff gerührt. Eine Lösung aus Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (2,5 mg) in DME (0,25 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei 80°C für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde unter Verwendung eines hydrophoben Filters getrennt, das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit einem Cyclohexan-Ethylacetat-Gradienten auf-

gereinigt, um die Titelverbindung als ein Öl (5,6 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO, 600 MHz] 10,3 (1H, br s), 8,18 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,37 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,86 (1H, s), 3,43 (4H, br t), 2,60 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,96 (4H, br t).

LC-MS: Rt 2,94 min, MH⁺ 413.

Beispiel 5: N-[4-Methyl-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]thiophen-3-carboxamid

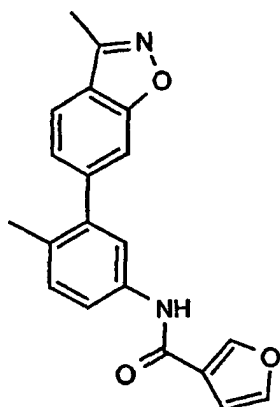


[0198] Beispiel 5 wurde in gleicher Weise wie Beispiel 4 unter Verwendung von 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (11 mg) und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-thiophenamid (Zwischenprodukt 15, 17 mg) hergestellt, um ein Öl (8,5 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO, 600 MHz] 10,06 (1H, br s), 8,32 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,67 (1H, br s), 7,64 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,37 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 2,60 (3H, s), 2,21 (3H, s).

LC-MS: Rt 3,51 min, MH⁺ 349.

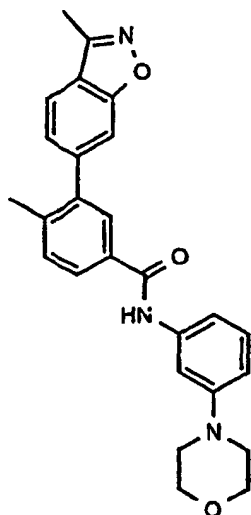
Beispiel 6: N-[4-Methyl-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]-3-furamid



[0199] Beispiel 6 wurde in gleicher Weise wie Beispiel 4 unter Verwendung von 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (11 mg) und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid (Zwischenprodukt 17, 16 mg) hergestellt, um die Titelverbindung als ein Öl (8,6 mg) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,39 min, MH⁺ 333.

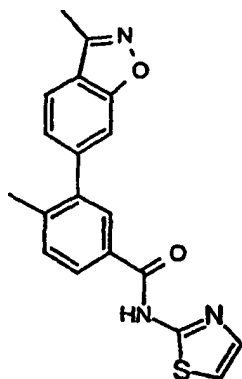
Beispiel 7: 4-Methyl-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)-N-(3-morpholin-4-ylphenyl)benzamid



[0200] Beispiel 7 wurde in gleicher Weise wie Beispiel 4 unter Verwendung von 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (11 mg) und 4-Methyl-N-(3-morpholin-4-yl-phenyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 9, 21 mg) hergestellt, um die Titelverbindung als ein Öl (9,6 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO, 600 MHz] 10,07 (1H, br s), 7,96 – 7,88 (3H, m), 7,76 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,38 (1H, br s), 7,28 (1H, br d), 7,18 (1H, t), 6,70 (1H, dd), 3,74 (4H, m), 2,60 (3H, s), 2,32 (3H, s). LC-MS: Rt 3,47 min, MH⁺ 428.

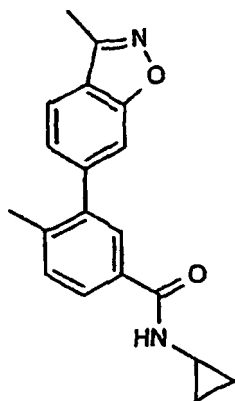
Beispiel 8: 4-Methyl-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamid



[0201] Beispiel 8 wurde in ähnlicher Weise wie Beispiel 4 unter Verwendung von 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (11 mg) und N-(Thiazol-2-yl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 18, 17 mg), gefolgt von einer Aufreinigung durch massengerichtete "Autoprep" hergestellt, um die Titelverbindung als ein Öl (1,3 mg) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,45 min, MH⁺ 350.

Beispiel 9: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)benzamid

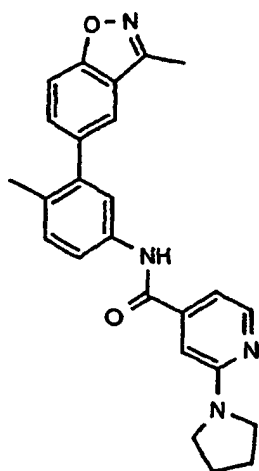


[0202] Beispiel 9 wurde in ähnlicher Weise wie Beispiel 4 unter Verwendung von 6-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (11 mg) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 5, 15 mg) hergestellt, um die Titelverbindung als ein Öl (8,5 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO, 600 MHz] 8,43 (1H, br d), 7,92 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,42 – 7,37 (2H, 2xd), 2,85 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,27 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,55 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,19 min, MH⁺ 307.

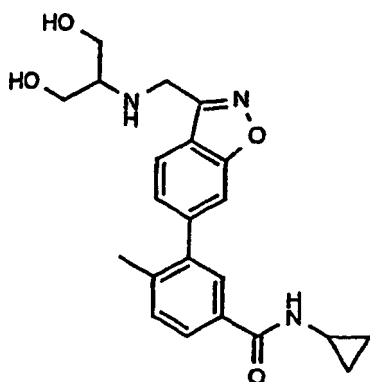
Beispiel 10: N-[4-Methyl-3-(3-methyl-1,2-benzisoxazol-5-yl)phenyl]-2-pyrrolidin-1-ylisonicotinamid



[0203] Beispiel 10 wurde in gleicher Weise wie Beispiel 4 unter Verwendung von 5-Brom-3-methyl-1,2-benzisoxazol (11 mg) und N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2-pyrrolidin-1-ylisonicotinamid (Zwischenprodukt 13, 16 mg) hergestellt, um die Titelverbindung als ein Öl (6,6) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,91 min, MH⁺ 413.

Beispiel 11: N-Cyclopropyl-3-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)amino]methyl-1,2-benzisoxazol-6-yl-4-methylbenzamid

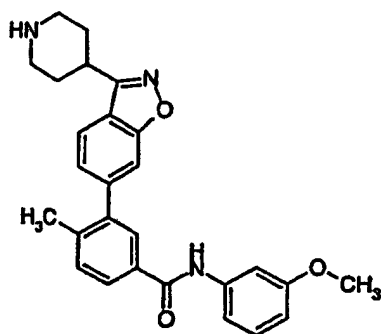


[0204] Ein Gemisch aus 2-[(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)methyl]amino-1,3-propandiol (Zwischenprodukt 2, 8 mg), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 5, 10 mg), wässrigem Natriumcarbonat (1M, 0,1 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1 mg) in 2-Propanol (0,2 ml) wurde bei 80°C unter Stickstoff für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 500 mg) unter Verwendung eines Dichlormethan-Methanol-Elutionsgradienten (19:1 bis 9:1) aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein Öl (3 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,43 (1H, br d), 8,08 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,73 (1H, br s), 7,40 (2H, 2xd), 4,48 (2H, br t), 4,24 (2H, s), 3,42 (4H, m), 2,85 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,28 (3H, s), 0,72 – 0,53 (4H, m).

LC-MS: Rt 2,15 min, MH⁺ 396.

Beispiel 12: N-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)benzamid

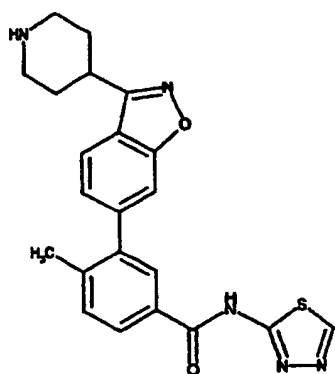


[0205] N-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 19, 54 mg), DME (3 ml), wässriges Natriumcarbonat (1M, 2 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (20 mg) und 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol (44 mg) wurden zusammen bei 80°C unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (10 g), eluiert mit Dichlormethan:Ethanol:Ammoniak (40:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (37 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,05 (1H, d), 7,88 – 7,97 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,42 – 7,47 (2H, m), 7,36 (1H, br d), 7,23 (1H, dd), 6,67 (1H, dd), 3,09 – 3,14 (5H, m), 2,76 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,83 (2H, m).

LC-MS: Rt 2,66 min, MH⁺ 442.

Beispiel 13: 4-Methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamid

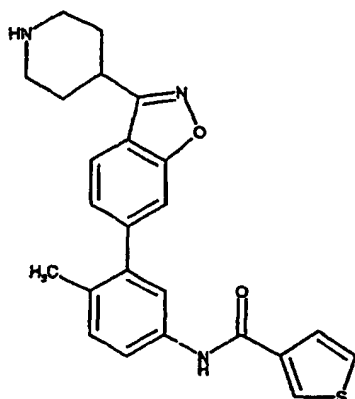


[0206] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-(thiadiazol-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 20,50,7 mg), DME (3 ml), wässriges Natriumcarbonat (1M, 2 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (20 mg) und 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol (44 mg) wurden zusammen bei 80°C unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (10 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (8:1 bis 1:1), gefolgt von Dichlormethan:Ethanol:Ammoniak (20:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (30,1 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,95 (1H, s), 8,01 – 8,09 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,45 (1H, d), 3,25 – 3,47 (3H, m), 2,97 (2H, dd), 2,32 (3H, s), 2,14 (2H, m), 1,97 (2H, m).

LC-MS: Rt 2,44 min, MH⁺ 420.

Beispiel 14: N-[4-Methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]thiophen-3-carboxamid

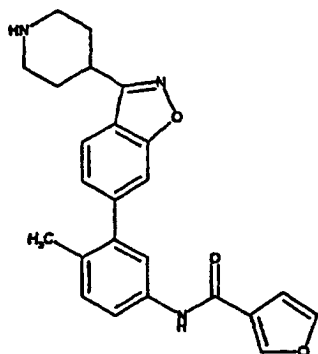


[0207] N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]thiophen-3-amid (Zwischenprodukt 15, 50 mg), DMF (1,5 ml), wäßriges Natriumcarbonat (1M, 0,75 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (7,5 mg) und 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol (41 mg) wurden zusammen bei 80°C unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (10 g), eluiert mit Dichlormethan:Ethanol:Ammoniak (100:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (36,8 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 10,07 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,59 – 7,74 (4H, m), 7,35 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 3,02 (2H, m), 2,66 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,96 (1H, m), 1,78 (2H, m), 1,50 (1H, m).

LC-MS: Rt 2,71 min, MH⁺ 418.

Beispiel 15: N-[4-Methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]-3-furamid

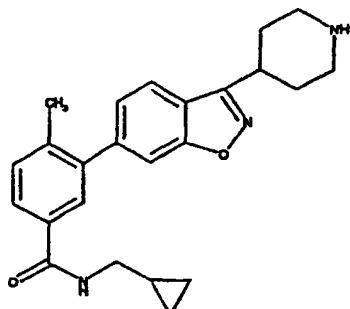


[0208] N-[4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-furamid (Zwischenprodukt 17, 47 mg), DMF (1,5 ml), wäßriges Natriumcarbonat (1M, 0,75 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (7,5 mg) und 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol (41 mg) wurden zusammen bei 80°C unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (10 g), eluiert mit Dichlormethan:Ethanol:Ammoniak (100:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (37,8 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 9,93 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,78 (1H, s), 7,61 – 7,69 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 6,98 (1H, s), 3,02 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,96 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,49 (1H, m).

LC-MS: Rt 2,55 min, MH⁺ 402.

Beispiel 16: N-(Cyclopropylmethyl)-4-methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)benzamid

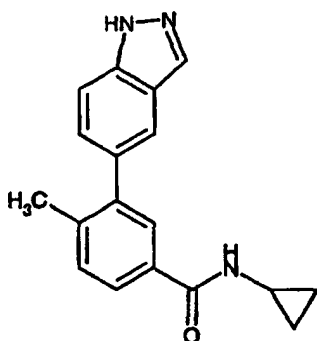


[0209] N-Cyclopropylmethyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 21, 100 mg), DME (5 ml), wäßriges Natriumcarbonat (1M, 3 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (37 mg) und 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol (76 mg) wurden zusammen bei 80°C unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (10 g), eluiert mit Dichlormethan: Ethanol:Ammoniak (100:8:1 bis 70:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (53 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,56 (1H, t), 8,03 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 7,78 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,38 (1H, d), 3,12 (2H, t), 3,05 (2H, m), 2,68 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,00 (1H, m), 0,41 (2H, m), 0,20 (2H, m).

LC-MS: Rt 2,56 min, MH⁺ 390.

Beispiel 17: N-Cyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid

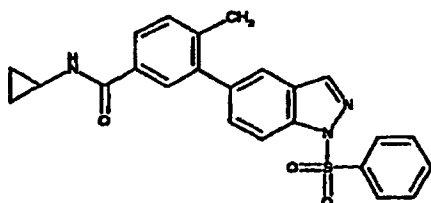


[0210] Zu einer Lösung aus tert-Butyl-5-brom-1H-indazol-1-carboxylat (Zwischenprodukt 3, 2,0 g) und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 5, 2,04 g) in DME (125 ml) wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,78 g) und wäßriges Natriumcarbonat (1M, 80 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde bei Rückfluß unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (2:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (1,38 g) zu ergeben.

NMR: δ H [CDCl₃] 8,10 (1H, s), 7,31 – 7,68 (7H, m), 6,26 (1H, br s), 2,89 (1H, m), 2,29 (3H, s), 0,86 (2H, m), 0,60 (2H, m).

LC-MS: Rt 2,82 min, MH⁺ 292.

Beispiel 18: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid

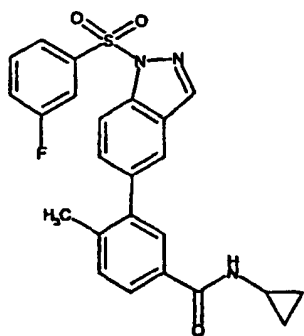


[0211] Beispiel 18 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von Benzolsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (10,4 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,58 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,97 (2H, d), 7,85 (1H, s), 7,62 – 7,77 (6H, m), 7,39 (1H, d), 2,82 (1H, m), 2,24 (3H, s), 0,65 (2H, m), 0,53 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,37 min, MH⁺ 432.

Beispiel 19: N-Cyclopropyl-3-{1-[(3-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid

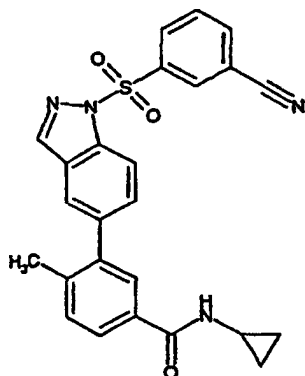


[0212] Beispiel 19 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 3-Fluorbenzolsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (19,2 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO] 8,62 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,60 – 7,84 (7H, m), 7,39 (1H, d), 2,82 (1H, m), 2,24 (3H, s), 0,65 (2H, m), 0,53 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,44 min, MH⁺ 450.

Beispiel 20: 3-{1-[(3-Cyanophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid

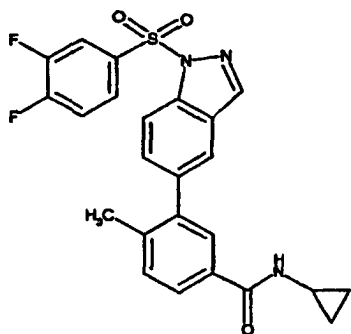


[0213] Beispiel 20 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (14,5 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO] 8,64 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,21 – 8,24 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,83 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,68 – 7,72 (2H, m), 7,39 (1H, d), 2,82 (1H, m), 2,24 (3H, s), 0,65 (2H, m), 0,51 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,34 min, MH⁺ 457.

Beispiel 21: N-Cyclopropyl-3-{1-[(3,4-difluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid

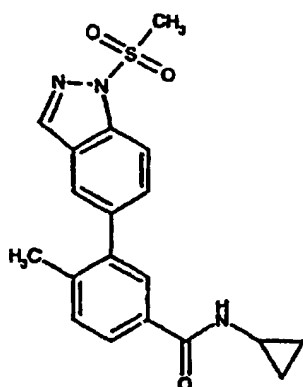


[0214] Beispiel 21 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 3,4-Difluorbenzolsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (15,6 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d₆-DMSO] 8,63 (1H, s), 8,40 (1H, br d), 8,21 (1H, d), 8,16 (1H, td), 7,85 – 7,90 (2H, m), 7,65 – 7,80 (4H, m), 7,40 (1H, d), 2,82 (1H, m), 2,25 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,54 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,49 min, MH⁺ 468.

Beispiel 22: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(methylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid

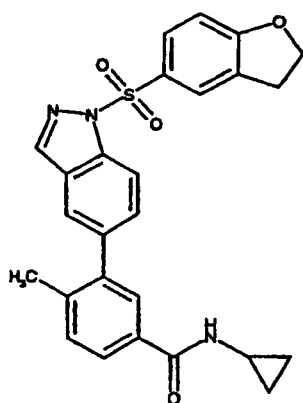


[0215] Beispiel 22 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von Methansulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (6,9 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,64 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 3,50 (3H, s), 2,84 (1H, m), 2,28 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,55 (2H, m).

LC-MS: Rt 2,97 min, MH⁺ 370.

Beispiel 23: N-Cyclopropyl-3-[1-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid

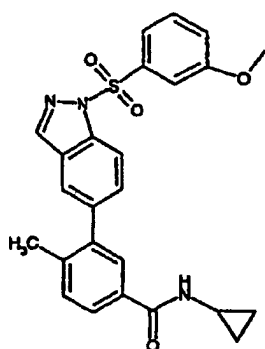


[0216] Beispiel 23 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-sulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (9,2 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,54 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,17 (1H, d), 7,82 – 7,86 (2H, m), 7,74 – 7,77 (2H, m), 7,70 (1H, br s), 7,66 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 6,93 (1H, d), 4,62 (2H, dd), 3,21 (2H, dd), 2,83 (1H, m), 2,25 (3H, s), 0,66 (2H, m), 0,54 (2H, m).

MS: e/z+ 474.

Beispiel 24: N-Cyclopropyl-3-{1-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid



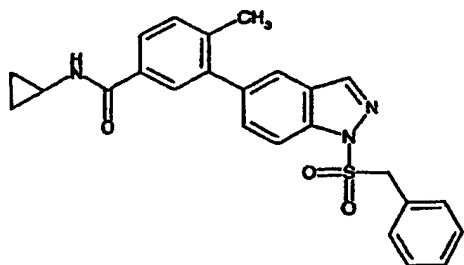
[0217] Beispiel 24 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 3-Methoxyphenylsulfonyl-

chlorid hergestellt, um die Titelverbindung (11,0 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,59 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,65 – 7,73 (2H, m), 7,49 – 7,54 (2H, m), 7,37 – 7,41 (2H, m), 7,30 (1H, d), 3,78 (3H, s), 2,82 (1H, m), 2,24 (3H, s), 0,66 (2H, m), 0,53 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,42 min, MH^+ 462.

Beispiel 25: 3-[1-Benzylsulfonyl]-1H-indazol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid

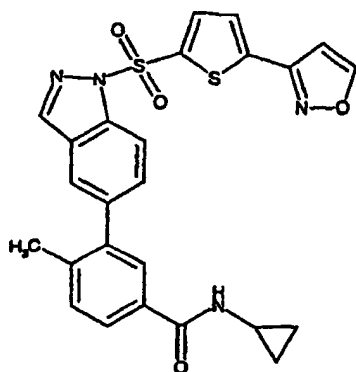


[0218] Beispiel 25 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von Benzylsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (16,4 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,64 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,12 (2H, dd), 7,00 (2H, d), 5,02 (3H, s), 2,83 (1H, m), 2,21 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,54 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,34 min, MH^+ 446.

Beispiel 26: N-Cyclopropyl-3-{1-[(5-isoxazol-3-ylthien-2-yl)-sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid

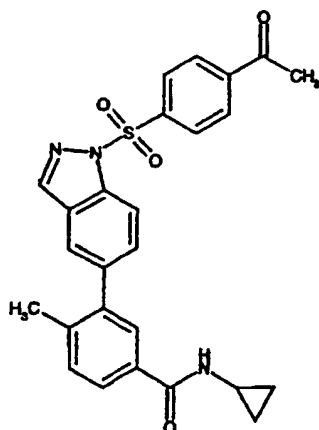


[0219] Beispiel 26 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 5-Isoxazol-3-ylthiophen-2-sulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (3,5 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,73 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,69 – 7,79 (4H, m), 7,39 (1H, d), 7,16 (1H, d), 2,83 (1H, m), 2,25 (3H, s), 0,66 (2H, m), 0,52 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,46 min, MH^+ 505.

Beispiel 27: 3-{1-[(4-Acetylphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid

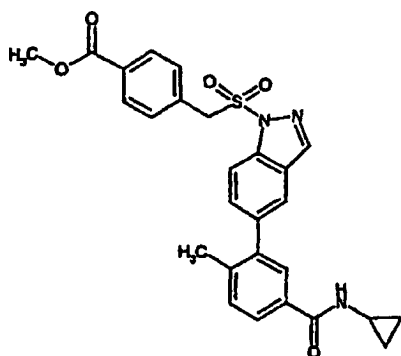


[0220] Beispiel 27 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 4-Acetylphenylsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (3,6 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,62 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,10 (4H, m), 7,86 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 7,69 – 7,71 (2H, m), 7,39 (1H, d), 2,83 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,24 (3H, s), 0,66 (2H, m), 0,52 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,32 min, MH^+ 474.

Beispiel 28: Methyl-4-[[[5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl]-1H-indazol-1-yl)sulfonyl]methyl]benzoat

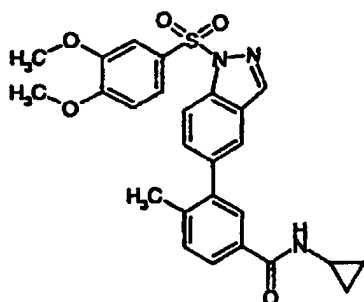


[0221] Beispiel 28 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von Methyl-4-[(chlorsulfonyl)methyl]benzoat hergestellt, um die Titelverbindung (7,8 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,64 (1H, s), 8,39 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,66 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,11 (2H, d), 5,17 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,83 (1H, m), 2,13 (3H, s), 0,67 (2H, m), 0,54 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,38 min, MH^+ 504.

Beispiel 29: N-Cyclopropyl-3-{1-[(3,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid

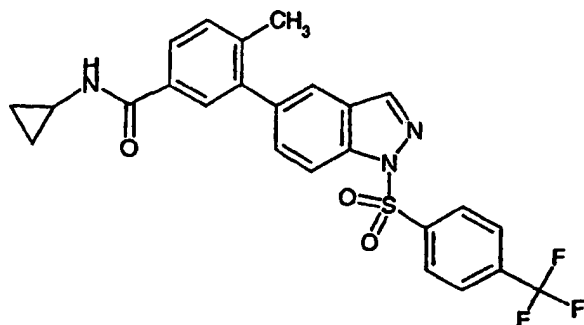


[0222] Beispiel 29 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 3,4-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (4,2 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,56 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,14 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,77 (3H, s), 2,83 (1H, m), 2,24 (3H, s), 0,65 (2H, m), 0,53 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,29 min, MH^+ 492.

Beispiel 30: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-[[4-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl]-1H-indazol-5-yl)benzamid

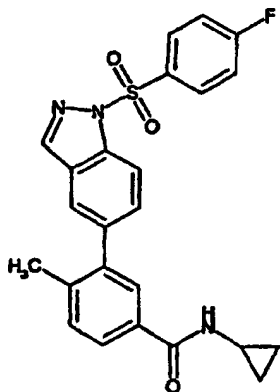


[0223] Beispiel 30 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 4-(Trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (13,3 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,64 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,17 – 8,23 (3H, m), 8,02 (2H, d), 7,87 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,39 (1H, d), 2,83 (1H, m), 2,24 (3H, s), 0,65 (2H, m), 0,53 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,61 min, MH^+ 500. methylbenzamid

Beispiel 31: N-Cyclopropyl-3-{1-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-

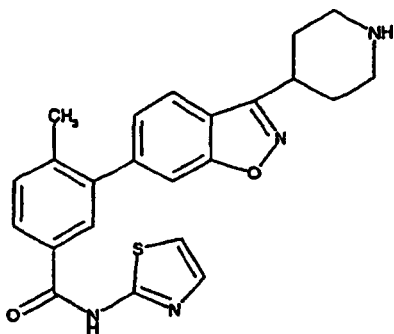


[0224] Beispiel 31 wurde durch das allgemeine Verfahren B unter Verwendung von 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid hergestellt, um die Titelverbindung (13,3 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,39 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,06 (2H, dd), 7,76 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,29 (2H, dd), 2,82 (1H, m), 2,27 (3H, s), 0,78 (2H, m), 0,61 (2H, m).

LC-MS: Rt 3,41 min, MH^+ 450.

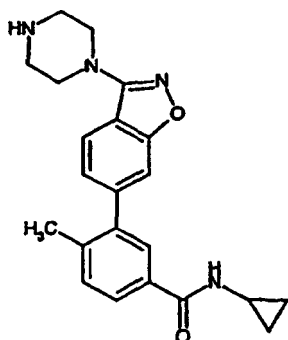
Beispiel 32: 4-Methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)-N-(1,3-thiazol-2-yl)benzamid



[0225] 4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 18, 50 mg) DME (3 ml), wäßriges Natriumcarbonat (1M, 2 ml), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (20 mg) und 6-Brom-3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol (44 mg, 147 μ mol) wurden zusammen bei 80°C unter Stickstoff für 18 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (10 g), eluiert mit Dichlormethan:Ethanol:Ammoniak (100:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (43 mg) zu ergeben.

NMR: δ H [d6-DMSO] 8,00 – 8,09 (3H, m), 7,81 (1H, s), 7,44 – 7,52 (3H, m), 7,19 (1H, d), 3,08 (2H, m), 2,69 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,80 (2H, m).

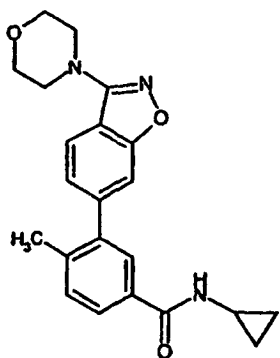
Beispiel 33: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(1-piperazinyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid



[0226] Eine Lösung aus 1,1-Dimethyl-4-(6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperazincarboxylat (Zwischenprodukt 26) in Methanol (1 ml) wurde mit einer Lösung aus Chlorwasserstoff in Dioxan (4N, 1 ml) behandelt, dann bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde in Methanol rückgelöst und auf eine SCX-Kartusche (1 g) aufgetragen. Die Elution mit Methanol gefolgt von Methanol:0,88 Ammoniak (99:1) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,016 g).

LC-MS: Rt 2,31 min, MH⁺ 377.

Beispiel 34: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(4-morpholinyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid

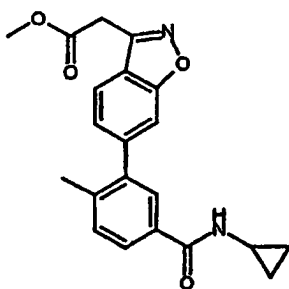
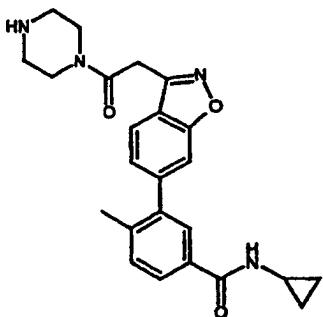


[0227] Ein Gemisch aus 6-Brom-3-(4-morpholinyl)-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 27) (0,016 g), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5), (0,03 g), 2N wäßrigem Natriumcarbonat (1 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,5 mg) in Isopropanol (3 ml) wurde bei Rückfluß unter Stickstoff für 17 h gerührt. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure (Merck 7734) absorbiert und auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen. Elution mit Dichlormethan:Methanol (98:2) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,024 g).

LC-MS: Rt 3,03 min, MH⁺ 378.

Beispiel 35: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-[2-oxo-2-(1-piperazinyl)-ethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid

Beispiel 36: Methyl-(6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1,2-benzisoxazol-3-yl)acetat



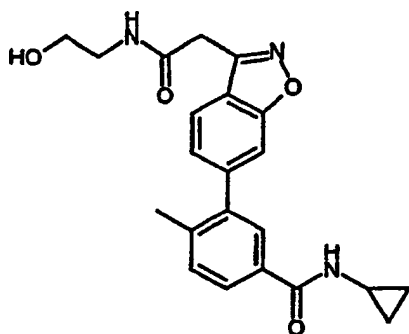
[0228] Eine Suspension von 1,1-Dimethylethyl-4-[(6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1,2-benzisoxazol-3-yl)acetyl]-1-piperazincarboxylat (Zwischenprodukt 34) (0,03 g) in Methanol (1 ml) wur-

de mit einer Lösung aus Chlorwasserstoff in Dioxan (4M, 1 ml) behandelt, um eine farblose Lösung zu ergeben, die bei Raumtemperatur für 18 h gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (2 ml) und 2M wässrigem Natriumcarbonat (2 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen und sequentiell mit Dichlormethan, Ether, Ethylacetat, Acetonitril, Aceton, Dichlormethan: Ethanol: 0,88 Ammoniak (100:8:1), Dichlormethan:Ethanol:0,88 Ammoniak (40:8:1), Ethanol und Methanol eluiert, um Beispiel 35 (6 mg) als einen weißen Feststoff und Beispiel 36 (4 mg) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

Beispiel 35 – LC-MS: Rt 2,27 min, MH⁺ 19.

Beispiel 36 – LC-MS: Rt 3,02 min, MH⁺ 365.

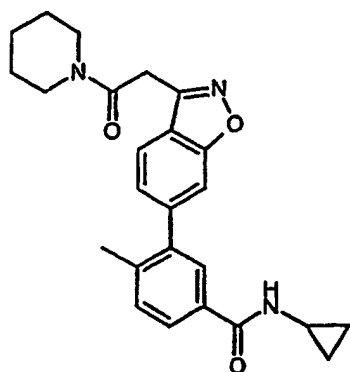
Beispiel 37: N-Cyclopropyl-3-(3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]-2-oxoethyl}-1,2-benzisoxazol-6-yl)-4-methylbenzamid



[0229] Ein Gemisch aus N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) (0,04 g), 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamid (Zwischenprodukt 35) (0,04 g), 2M wässrigem Natriumcarbonat (1,5 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1 mg) in Isopropanol (3 ml) wurde bei Rückfluß unter Stickstoff für 18 h gerührt. Das Gemisch wurde auf Kieselsäure (Merck 7734) absorbiert und auf eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen und mit einem Toluol:Ethanol-Gradienten (100:0 bis 0:100) eluiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,03 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,60 min, MH⁺ 394.

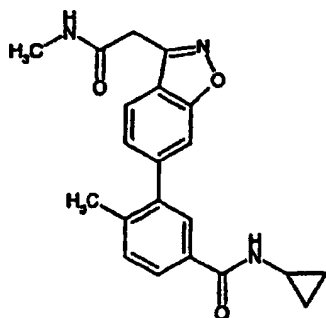
Beispiel 38: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-oxo-2-(1-piperidinyl)-ethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid



[0230] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 6-Brom-3-[2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl]-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 36) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,03 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,10 min, MH⁺ 418.

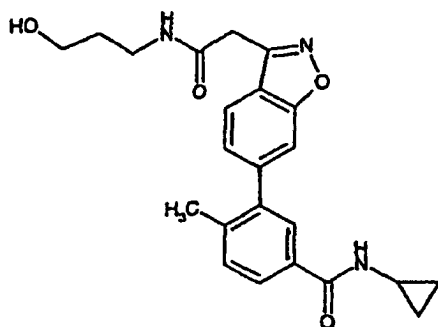
Beispiel 39: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-(methyldamino)-2-oxoethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid



[0231] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-methylacetamid (Zwischenprodukt 37) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,69 min, MH⁺ 364.

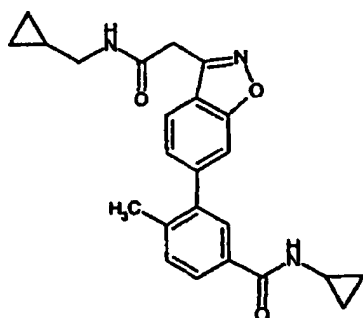
Beispiel 40: N-Cyclopropyl-3-(3-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]-2-oxoethyl}-1,2-benzisoxazol-6-yl)-4-methylbenzamid



[0232] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-(3-hydroxypropyl)acetamid (Zwischenprodukt 38) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,03 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,60 min, MH⁺ 408.

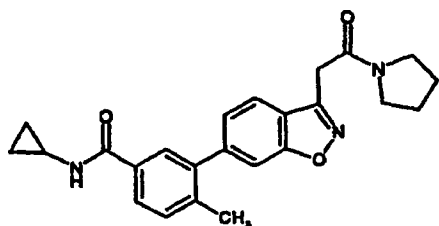
Beispiel 41: N-Cyclopropyl-3-(3-{2-[(cyclopropylmethyl)amino]-2-oxoethyl}-1,2-benzisoxazol-6-yl)-4-methylbenzamid



[0233] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-(cyclopropylmethyl)acetamid (Zwischenprodukt 39) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,99 min, MH⁺ 404.

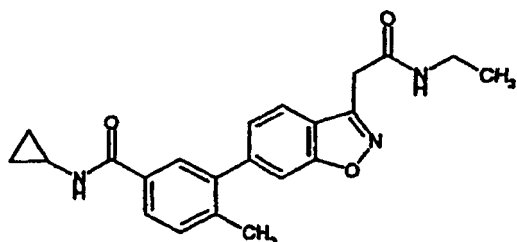
Beispiel 42: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)-ethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid



[0234] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 6-Brom-3-[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 40) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,01 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,19 min, MH⁺ 404.

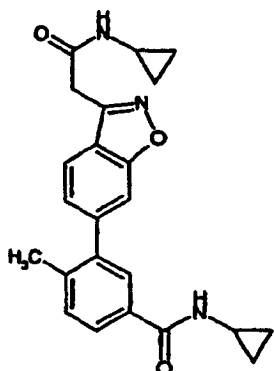
Beispiel 43: N-Cyclopropyl-3-{3-[2-(ethylamino)-2-oxoethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}-4-methylbenzamid



[0235] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-ethylacetamid (Zwischenprodukt 41) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,81 min, MH⁺ 378.

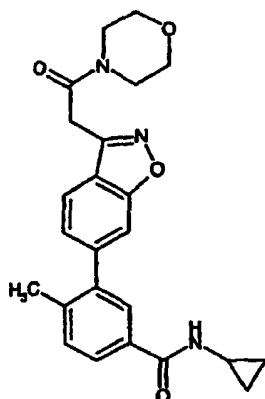
Beispiel 44: N-Cyclopropyl-3-{3-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}-4-methylbenzamid



[0236] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-cyclopropylacetamid (Zwischenprodukt 42) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,83 min, MH⁺ 390.

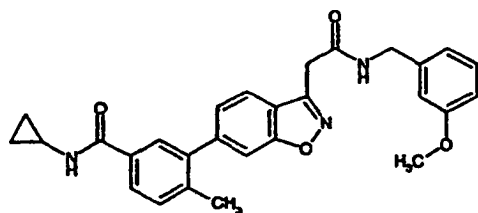
Beispiel 45: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid



[0237] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 6-Brom-3-[2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 43) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,79 min, MH⁺ 420.

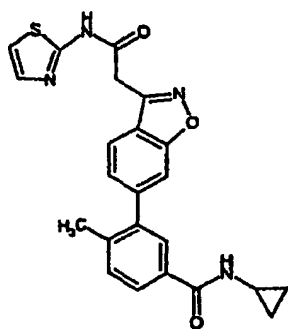
Beispiel 46: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-({[3-(methoxy)-phenyl]methyl}amino)-2-oxoethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid



[0238] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-({[3-(methoxy)phenyl]methyl}acetamid (Zwischenprodukt 44) (0,05 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,16 min, MH⁺ 470.

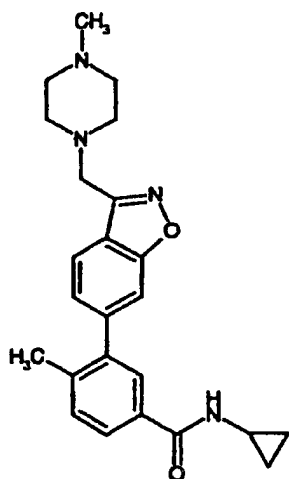
Beispiel 47: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-oxo-2-(1,3-thiazol-2-ylamino)ethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid



[0239] Das Verfahren für Beispiel 37 wurde unter Verwendung von 2-(6-Brom-1,2-benzisoxazol-3-yl)-N-1,3-thiazol-2-ylacetamid (Zwischenprodukt 45) (0,03 g) anstelle von Zwischenprodukt 35 befolgt. Die SPE-Kartusche wurde mit Cyclohexan:Ethylacetat (100:0 bis 50:50) eluiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,005 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,06 min, MH⁺ 433.

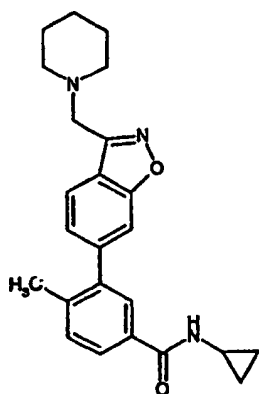
Beispiel 48: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[(4-methyl-1-piperazinyl)-methyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid



[0240] Ein Gemisch aus 6-Brom-3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 46) (0,02 g), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) (0,02 g), 2N wäßrigem Natriumcarbonat und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1 mg) in Isopropanol (0,3 ml) wurde in einem Reactival™ bei 65°C für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt, die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2×) und Salzlösung gewaschen, unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und unter einem Strahl von Stickstoff aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch präparative reverse Phase-HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (0,006 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,26 min, MH⁺ 405.

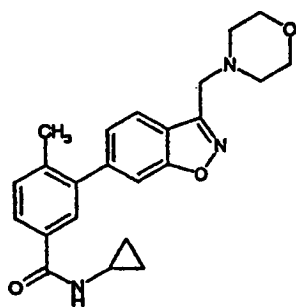
Beispiel 49: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(1-piperidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid



[0241] Das Verfahren für Beispiel 48 wurde unter Verwendung von 6-Brom-3-(1-piperidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 47) (0,015 g) anstelle von Zwischenprodukt 46 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (0,005 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,28 min, MH⁺ 390.

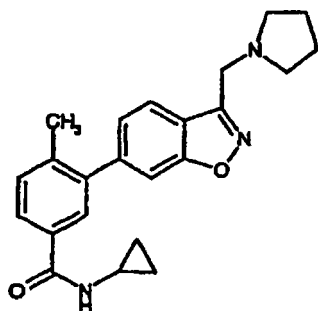
Beispiel 50: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(4-morpholinylmethyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid



[0242] Das Verfahren für Beispiel 48 wurde unter Verwendung von 6-Brom-3-(4-morpholinylmethyl)-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 48) (0,025 g) anstelle von Zwischenprodukt 46 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (0,002 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,64 min, MH⁺ 392.

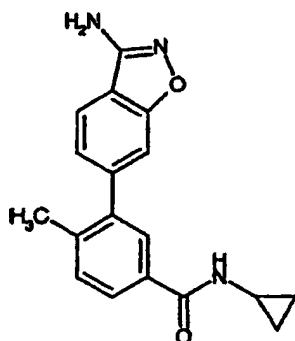
Beispiel 51: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(1-pyrrolidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid



[0243] Das Verfahren für Beispiel 48 wurde unter Verwendung von 6-Brom-3-(1-pyrrolidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 49) (0,015 g) anstelle von Zwischenprodukt 46 befolgt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (0,002 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,24 min, MH⁺ 376.

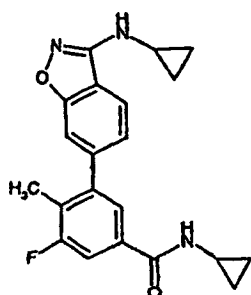
Beispiel 52: 3-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-yl)-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid



[0244] Ein Gemisch aus 3-Amino-6-brom-1,2-benzisoxazol (0,04 g), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) (0,07 g) und gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat (0,25 ml) wurde unter Stickstoff gerührt, mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) behandelt, dann bei Rückfluß für 6 h erhitzt. Ethylacetat (2 ml) und Wasser (2 ml) wurden zu dem abgekühlten Gemisch hinzugegeben, und die Phasen wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und unter einem Strahl von Stickstoff aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch präparative reverse Phase-HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (0,006 g) zu ergeben.

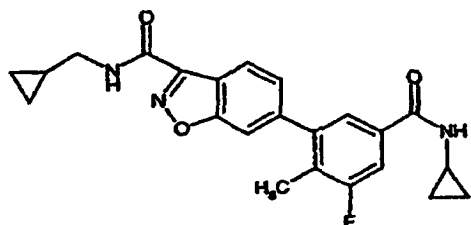
LC-MS: Rt 2,75 min, MH⁺ 308.

Beispiel 53: N-Cyclopropyl-3-[3-(cyclopropylamino)-1,2-benzisoxazol-6-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid



[0245] Ein Gemisch aus 6-Brom-N-Cyclopropyl-1,2-benzisoxazol-3-amin (Zwischenprodukt 53) (0,02 g), N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 62) (0,02 g), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (0,5 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) in Isopropanol (2 ml) wurde in einer Mikrowelle bei 150° für 10 min erhitzt. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure (Merck 7734) absorbiert und auf einer Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g) aufgetragen und mit Cyclohexan:Ethylacetat (75:25 bis 0:100) eluiert, um die Titelverbindung (10 g) zu ergeben. LC-MS: Rt 3,20 min, MH+ 366.

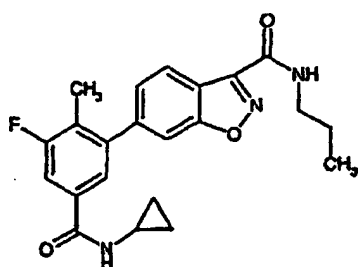
Beispiel 54: 6-{5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-N-(cyclopropylmethyl)-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0246] Ein Gemisch aus 6-Brom-N-(cyclopropylmethyl)-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid (Zwischenprodukt 56) (0,03 g), N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 62) (0,03 g), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (0,25 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1 mg) in Isopropanol (0,5 ml) wurde unter Stickstoff für 4 h unter Rückfluß gerührt. Ethylacetat (2 ml) und Wasser (2 ml) wurden hinzugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und unter einem Stickstoffstrom konzentriert. Der Rückstand wurde auf einer Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 1 g) aufgereinigt und mit Cyclohexan:Ethylacetat (100:0 bis 50:50) eluiert, um die Titelverbindung (0,03 g) als einen farblosen Schaum zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,37 min, MH+ 408.

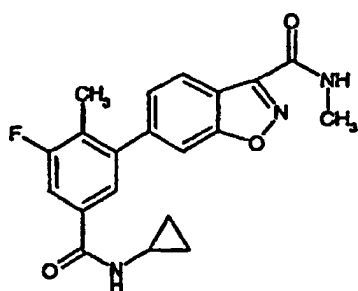
Beispiel 55: 6-{5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-N-propyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0247] Das Verfahren für Beispiel 54 wurde unter Verwendung von 6-Brom-N-propyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid (Zwischenprodukt 57) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 56 befolgt, um die Titelverbindung als einen gelben Schaum (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,32 min, MH+ 396.

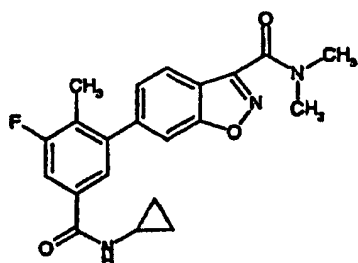
Beispiel 56: 6-{5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-N-methyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0248] Das Verfahren für Beispiel 54 wurde unter Verwendung von 6-Brom-N-methyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid (Zwischenprodukt 58) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 56 befolgt, um die Titelverbindung als einen gelben Schaum (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,04 min, MH⁺ 368.

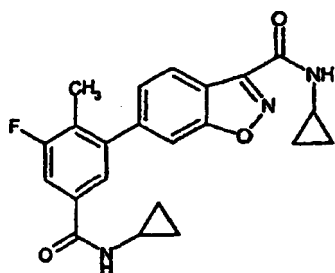
Beispiel 57: 6-{5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-N,N-dimethyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0249] Das Verfahren für Beispiel 54 wurde unter Verwendung von 6-Brom-N,N-dimethyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid (Zwischenprodukt 59) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 56 befolgt, um die Titelverbindung als einen gelben Schaum (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,05 min, MH⁺ 382.

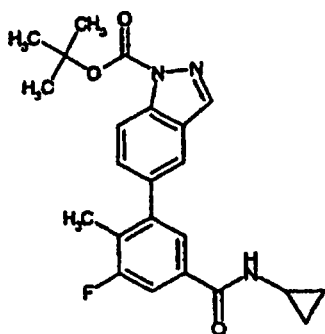
Beispiel 58: N-Cyclopropyl-6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid



[0250] Das Verfahren für Beispiel 54 wurde unter Verwendung von 6-Brom-N-cyclopropyl-1,2-benzisoxazol-3-carboxamid (Zwischenprodukt 60) (0,04 g) anstelle von Zwischenprodukt 56 befolgt, um die Titelverbindung als einen gelben Schaum (0,02 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,18 min, MH⁺ 394.

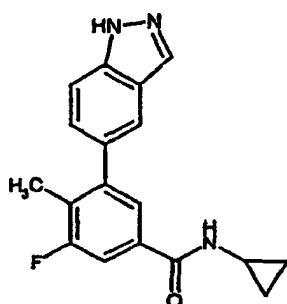
Beispiel 59: 1,1-Dimethylethyl-5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-carboxylat



[0251] Ein Gemisch aus tert-Butyl-5-brom-1H-imidazol-1-carboxylat (Zwischenprodukt 3) (1,07 g) {5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}boronsäure (Zwischenprodukt 64) (0,85 g), Natriumcarbonat (1,9 g) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,42 g) in 1,2-Dimethoxyethan (70 ml) wurden bei Rückfluß unter Stickstoff für 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde zwischen Wasser (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) aufgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 30 ml) rückextrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan: Ethylacetat (75:25 bis 60:40), aufgereinigt, um die Titelverbindung (3,1 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,46 min, MH⁺ 410.

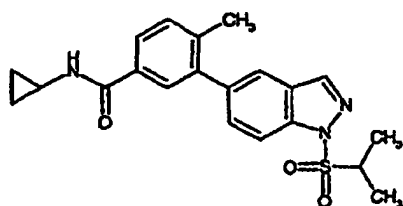
Beispiel 60: N-Cyclopropyl-3-fluor-5-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid



[0252] Ein Gemisch aus 1,1-Dimethylethyl-5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-carboxylat (Beispiel 59) (0,46 g) in einer Lösung aus Chlorwasserstoff in Dioxan (4M, 7 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 4,5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan (20 ml) und wäßrigem Natriumhydroxid (2M, 20 ml) aufgetrennt. Die organische Schicht wurde unter Verwendung eines hydrophoben Filterschlauchs getrennt, das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand über eine Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 10 g), eluiert mit Chloroform:Methanol (100:0 zu 98:2), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,06 g) zu ergeben.

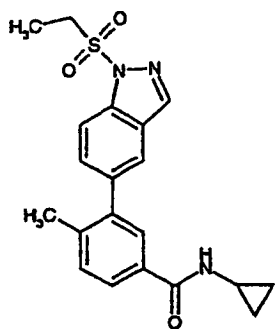
LC-MS: Rt 2,96 min, MH⁺ 310.

Beispiel 61: N-Chlorpropyl-4-methyl-3-{1-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



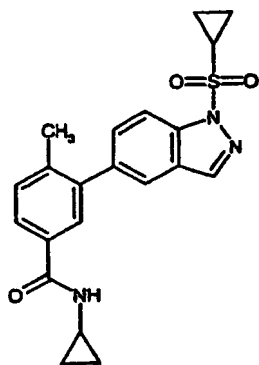
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 62: N-Chlorpropyl-3-[1-(ethylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid



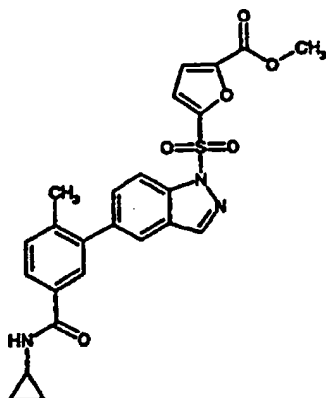
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 63: N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid



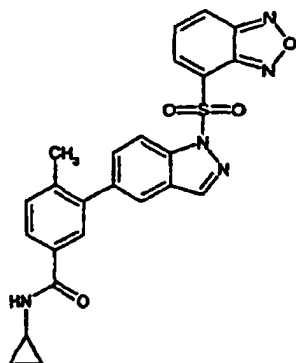
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 64: Methyl-5-[(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)sulfonyl]-2-furancarboxylat



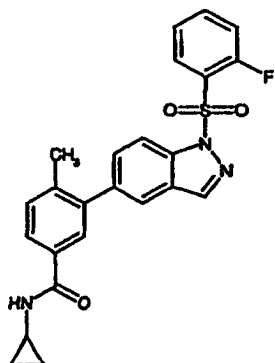
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 65: 3-[1-(2,1,3-Benzoxazol-4-ylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid



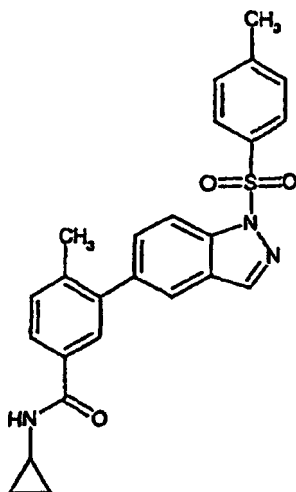
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 66: N-Cyclopropyl-3-{1-[(2-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid



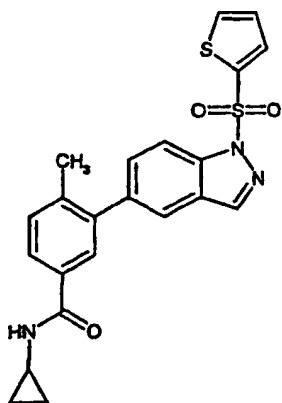
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 67: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-indazol-5-yl}benzamid



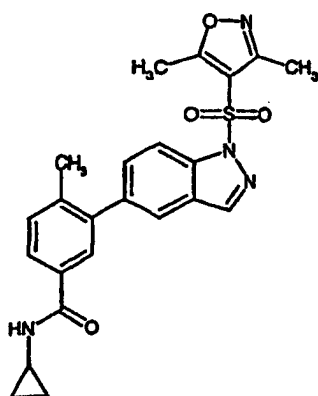
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 68: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



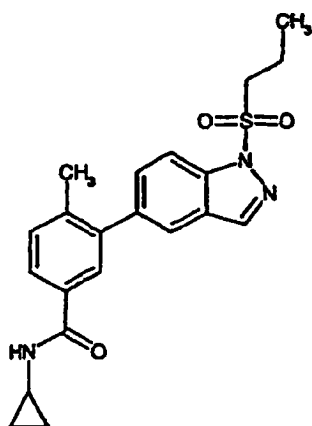
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 69: N-Cyclopropyl-3-{1-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid



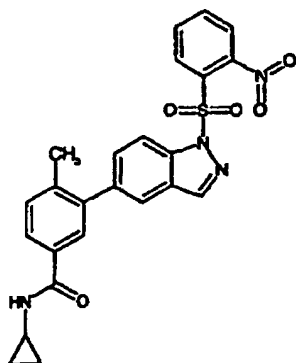
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 70: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(propylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



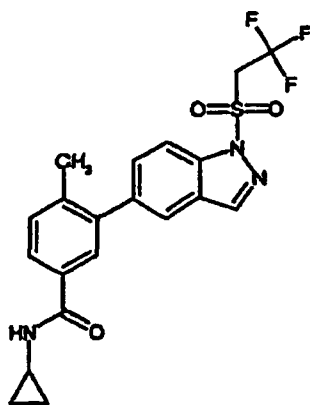
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 71: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



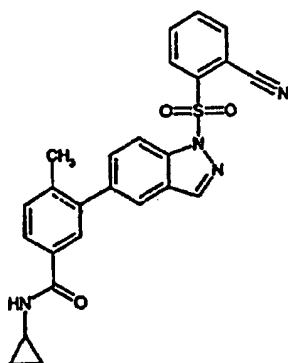
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 72: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[(2,2,2-trifluorethyl)-sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



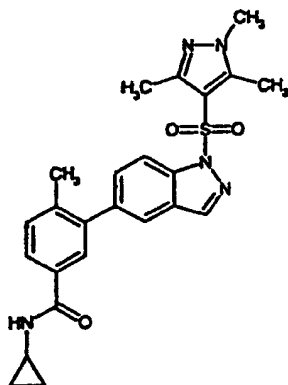
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 73: 3-{1-[(2-Cyanophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid



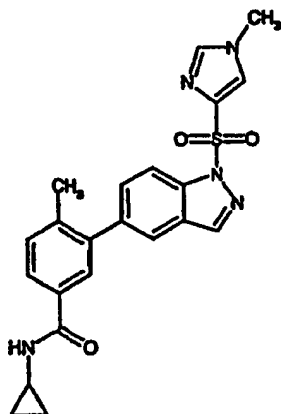
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 74: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



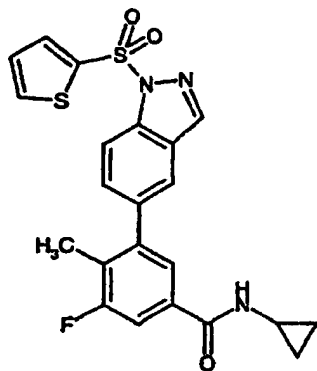
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 75: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[1-methyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



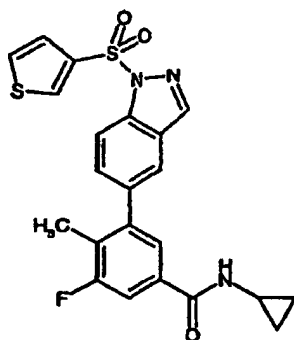
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 76: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



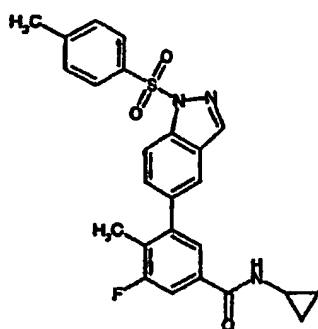
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 77: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(3-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



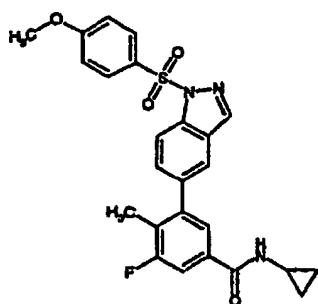
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 78: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(4-methyl-phenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



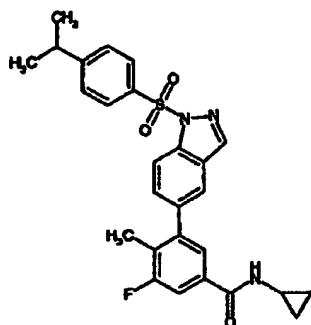
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 79: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(1-{[4-(methoxy)-phenyl]sulfonyl}-1H-indazol-5-yl)benzamid



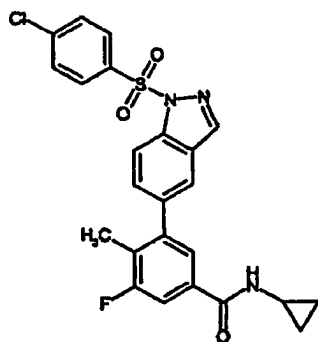
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 80: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(1-[[4-(1-methylethyl)-phenyl]sulfonyl]-1H-indazol-5-yl)benzamid



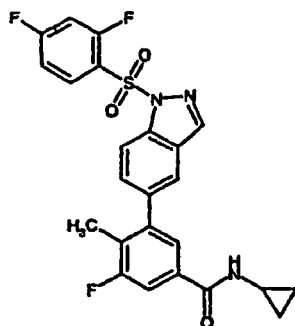
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 81: 3-{1-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid



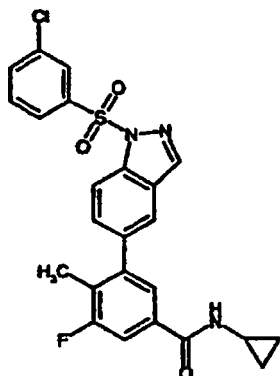
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 82: N-Cyclopropyl-3-{1-[(2,4-difluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid



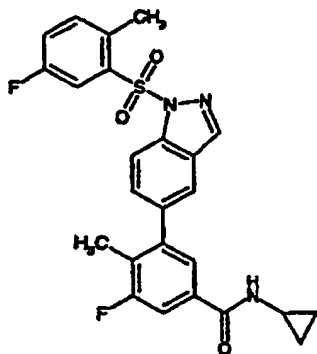
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 83: 3-{1-[(3-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid



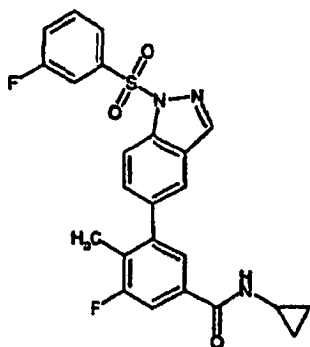
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 84: N-Cyclopropyl-3-fluor-5-{1-[(5-fluor-2-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid



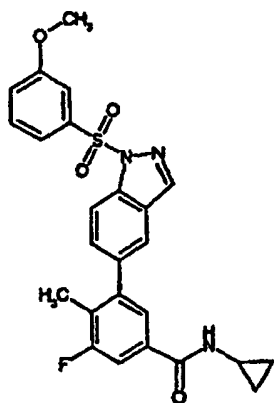
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 85: N-Cyclopropyl-3-fluor-5-{1-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid



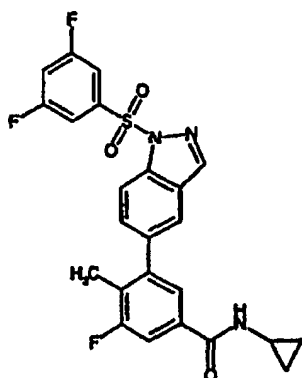
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 86: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(1-[[3-(methoxy)-phenyl]sulfonyl]-1H-indazol-5-yl)benzamid



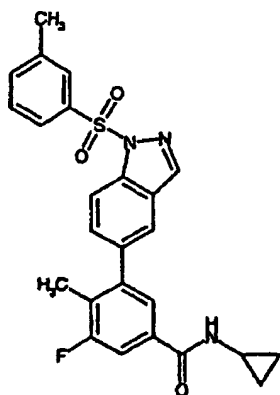
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 87: N-Cyclopropyl-3-{1-[(3,5-difluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid



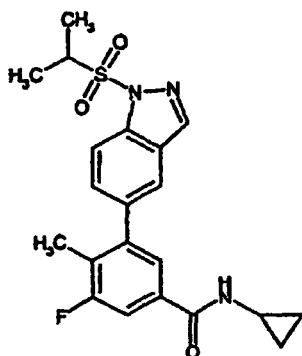
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 88: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(3-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



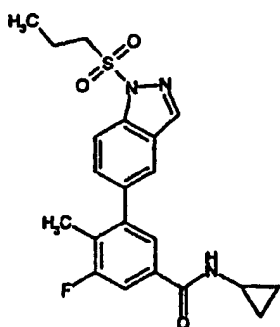
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 89: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(1-methylethyl)-sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



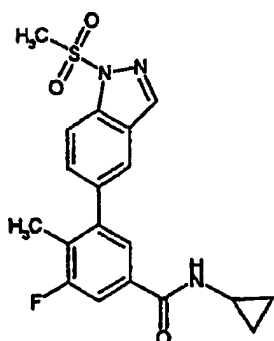
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 90: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(propylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid

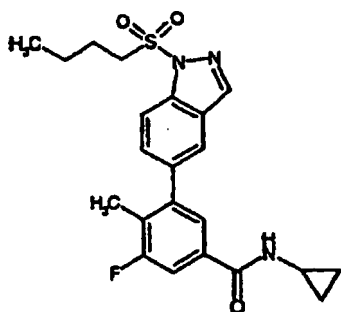


Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

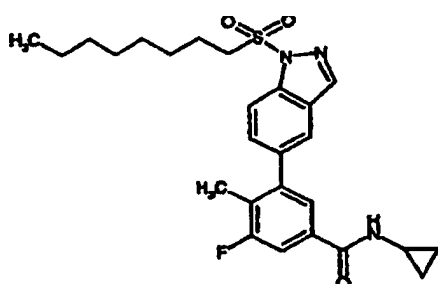
Beispiel 91: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(methylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



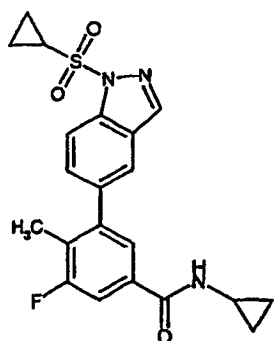
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle. Beispiel 92: 3-[1-(Butylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid



Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle. Beispiel 93: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(octylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid

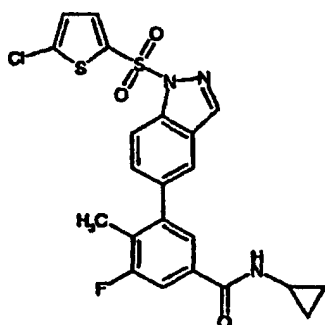


Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle. Beispiel 94: N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid



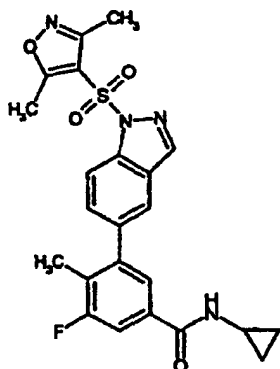
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 95: 3-[1-[(5-Chlor-2-thienyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid



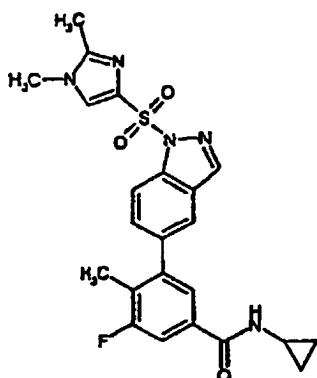
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 96: N-Cyclopropyl-3-{1-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid



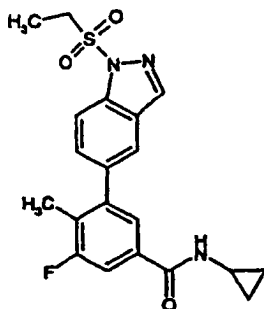
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 97: N-Cyclopropyl-3-{1-[(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid



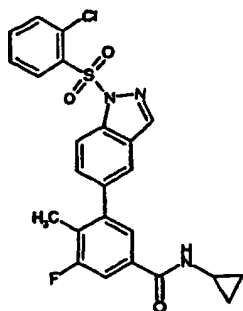
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 98: N-Cyclopropyl-3-[1-(ethylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid



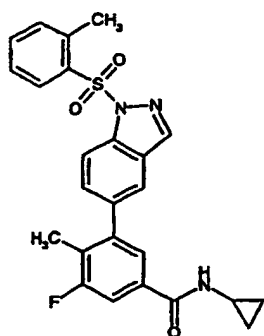
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 99: 3-{1-[(2-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid



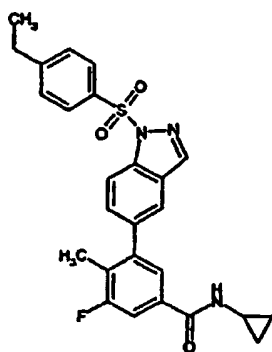
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 100: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(2-methylphenyl)-sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



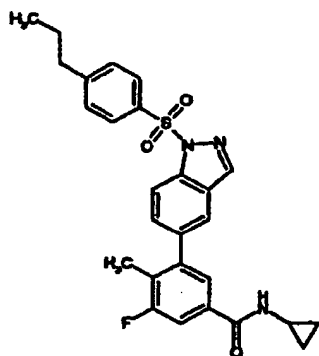
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 101: N-Cyclopropyl-3-{1-[(4-ethylphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid



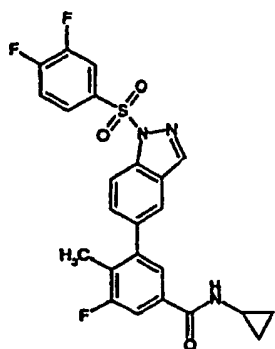
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 102: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(4-propylphenyl)-sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



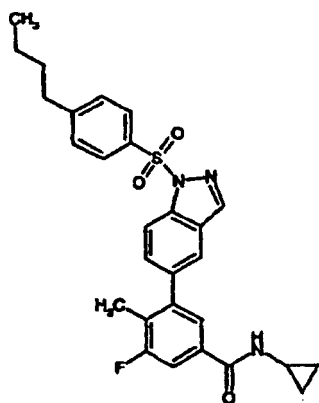
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 103: N-Cyclopropyl-3-{1-[3,4-difluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid



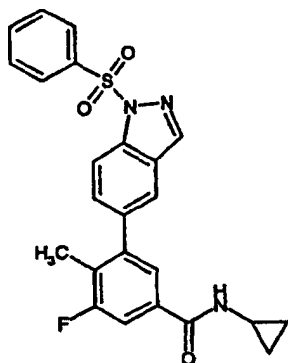
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 104: 3-{1-[(4-Butylphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid



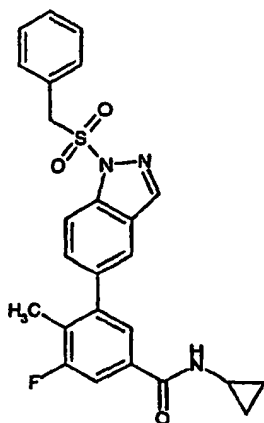
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 105: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



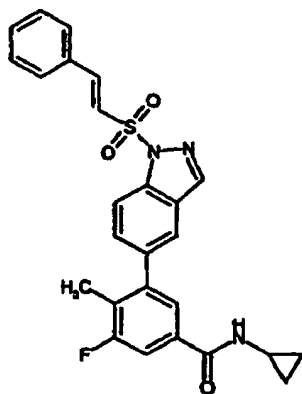
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 106: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(phenylmethyl)-sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



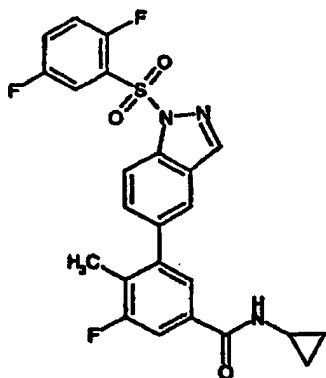
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 107: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(1-[(E)-2-phenylethenyl]sulfonyl)-1H-indazol-5-yl)benzamid



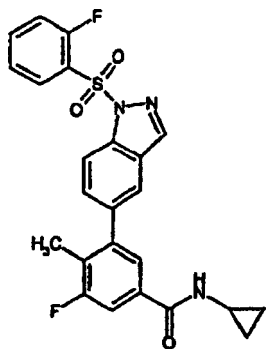
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 108: N-Cyclopropyl-3-{1-[(2,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid



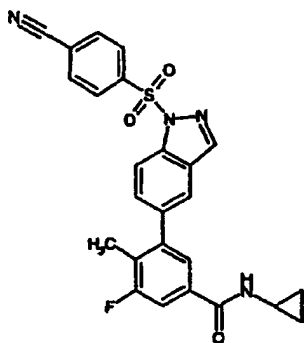
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 109: N-Cyclopropyl-3-fluor-5-{1-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid



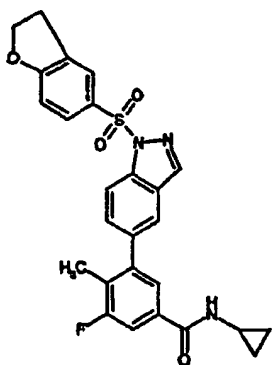
Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 110: 3-{1-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid



Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Beispiel 111: N-Cyclopropyl-3-[1-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid



Hergestellt durch das allgemeine Verfahren C. Siehe Tabelle.

Tabelle (Beispiele 61-111)

Beispiel Nr.	Indazol-Vorläufer	Sulfonylchlorid	Rt (min)	MH+
Beispiel 61	Beispiel 17	2-Propansulfonylchlorid ¹	3,17	398
Beispiel 62	Beispiel 17	Ethansulfonylchlorid ²	3,13	384
Beispiel 63	Beispiel 17	Cyclopropansulfonylchlorid ³	3,18	396
Beispiel 64	Beispiel 17	Methyl-5-(chlorsulfonyl)-2-furancarboxylat ⁴	3,29	480
Beispiel 65	Beispiel 17	2,1,3-Benzoxadiazol-4-sulfonylchlorid ⁴	3,36	474
Beispiel 66	Beispiel 17	2-Fluorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,38	450
Beispiel 67	Beispiel 17	4-Methylbenzolsulfonylchlorid ¹	3,38	446

Beispiel 68	Beispiel 17	2-Thiophensulfonylchlorid ¹	3,33	438
Beispiel 69	Beispiel 17	3,5-Dimethyl-4-isoxazolsulfonylchlorid ⁴	3,38	451
Beispiel 70	Beispiel 17	1-Propansulfonylchlorid ⁵	3,11	398
Beispiel 71	Beispiel 17	2-Nitrobenzolsulfonylchlorid ¹	3,4	477
Beispiel 72	Beispiel 17	2,2,2-Trifluorethansulfonylchlorid ¹	3,11	438
Beispiel 73	Beispiel 17	2-Cyanobenzolsulfonylchlorid ¹	3,31	457
Beispiel 74	Beispiel 17	1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazol-4-sulfonylchlorid ⁴	3,18	464
Beispiel 75	Beispiel 17	1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid ⁴	2,88	436
Beispiel 76	Beispiel 60	2-Thiophensulfonylchlorid ¹	3,42	456
Beispiel 77	Beispiel 60	3-Thiophensulfonylchlorid ⁴	3,39	456
Beispiel 78	Beispiel 60	4-Methylbenzolsulfonylchlorid ¹	3,57	464
Beispiel 79	Beispiel 60	4-(Methoxy)benzolsulfonylchlorid ²	3,5	480
Beispiel 80	Beispiel 60	4-(1-Methylthyl)benzolsulfonylchlorid ¹	3,77	492
Beispiel 81	Beispiel 60	4-Chlorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,64	484
Beispiel 82	Beispiel 60	2,4-Difluorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,53	486
Beispiel 83	Beispiel 60	3-Chlorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,65	484
Beispiel 84	Beispiel 60	5-Fluor-2-methylbenzolsulfonylchlorid ¹	3,65	482
Beispiel 85	Beispiel 60	3-Fluorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,53	468
Beispiel 86	Beispiel 60	3-(Methoxy)benzolsulfonylchlorid ¹	3,65	480
Beispiel 87	Beispiel 60	3,5-Difluorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,73	486

Beispiel 88	Beispiel 60	3-Methylbenzolsulfonylchlorid ²	3,71	464
Beispiel 89	Beispiel 60	4-(Methoxy)benzolsulfonylchlorid ²	3,35	416
Beispiel 90	Beispiel 60	1-Propansulfonylchlorid ⁵	3,39	416
Beispiel 91	Beispiel 60	Methansulfonylchlorid ²	3,14	388
Beispiel 92	Beispiel 60	1-Butansulfonylchlorid ¹	3,46	430
Beispiel 93	Beispiel 60	1-Octansulfonylchlorid ²	3,95	486
Beispiel 94	Beispiel 60	Cyclopropansulfonylchlorid ³	3,25	414
Beispiel 95	Beispiel 60	5-Chlor-2-thiophensulfonylchlorid ¹	3,68	490
Beispiel 96	Beispiel 60	3,5-Dimethyl-4-isoxazolsulfonylchlorid ²	3,48	469
Beispiel 97	Beispiel 60	1,2-Dimethyl-1H-imidazol-4-sulfonylchlorid ⁴	3	468
Beispiel 98	Beispiel 60	Ethansulfonylchlorid ²	3,21	402
Beispiel 99	Beispiel 60	2-Chlorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,59	484
Beispiel 100	Beispiel 60	2-Methylbenzolsulfonylchlorid ¹	3,59	464
Beispiel 101	Beispiel 60	4-Ethylbenzolsulfonylchlorid ⁴	3,68	478
Beispiel 102	Beispiel 60	4-Propylbenzolsulfonylchlorid ²	381	492
Beispiel 103	Beispiel 60	3,4-Difluorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,59	486
Beispiel 104	Beispiel 60	4-Butylbenzolsulfonylchlorid ²	3,9	506
Beispiel 105	Beispiel 60	Benzolsulfonylchlorid ¹	3,45	450
Beispiel 106	Beispiel 60	Phenylmethansulfonylchlorid ¹	3,42	464
Beispiel 107	Beispiel 60	(E)-2-Phenylethensulfonylchlorid ¹	3,58	476
Beispiel 108	Beispiel 60	2,5-Difluorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,52	486

Beispiel 109	Beispiel 60	2-Fluorbenzolsulfonylchlorid ¹	3,47	468
Beispiel 110	Beispiel 60	4-Cyanobenzolsulfonylchlorid ²	3,42	475
Beispiel 111	Beispiel 60	2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-sulfonylchlorid ⁴	3,47	492

¹ Gekauft von Aldrich.

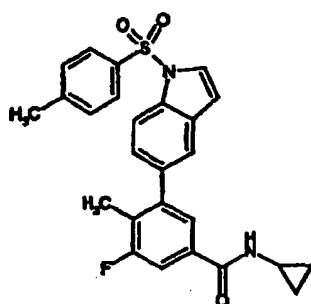
² Gekauft von Avocado.

³ Gekauft von Array Biopharma Inc.

⁴ Gekauft von Maybridge.

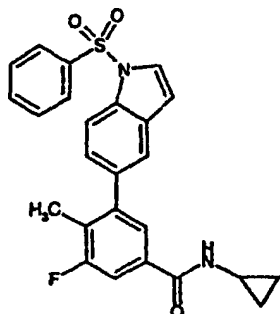
⁵ Gekauft von Pfaltz & Bauer.

Beispiel 112: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-1H-indol-5-yl}benzamid



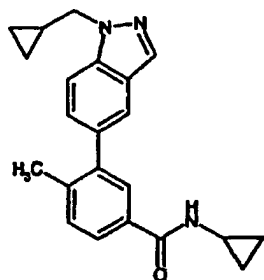
[0253] Ein Gemisch aus 5-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol (0,035 g), {5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-boronsäure (Zwischenprodukt 64) (0,024 g), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (0,5 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (2 mg) in Isopropanol (2 ml) wurde in einer Mikrowelle bei 150°C für 10 min erhitzt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt, und der Rückstand wurde durch präparative HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,013 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,71 min, MH+ 463.

Beispiel 113: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]benzamid



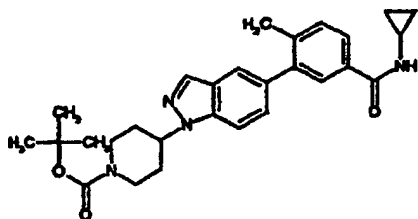
[0254] Das Verfahren für Beispiel 112 wurde unter Verwendung von 5-Brom-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (0,033 g) anstelle von 5-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol befolgt, um die Titelverbindung (0,009 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,61 min, MH+ 449

Beispiel 114: N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid



[0255] Eine Lösung aus N-Cyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid (Beispiel 17) (0,10 g) in trockenem DMF (3 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige öldispersion, 0,017 g) unter Stickstoff behandelt. Nach 5 min wurde Cyclopropylmethylbromid (0,04 ml) hinzugegeben, und die gelbe Lösung wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Methanol (2 Tropfen) wurden hinzugegeben, und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan: Ethylacetat (2:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,05 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,21 min, MH+ 346.

Beispiel 115: 1,1-Dimethylethyl-4-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)-1-piperidincarboxylat

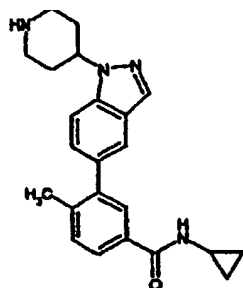


[0256] Eine Lösung aus N-Cyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid (Beispiel 17) (0,07 g) in trockenem DMF (3 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige öldispersion, 0,014 g) unter Stickstoff behandelt. Nach 5 min wurde 1,1-Dimethylethyl-4-[(methylsulfonyl)oxy]-1-piperidincarboxylat (0,08 g) hinzugegeben, und das

Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. 0,88 Ammoniak (1 ml) wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (1:1), gefolgt von präparativer reverse Phase-HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,005 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,55 min, MH⁺ 475.

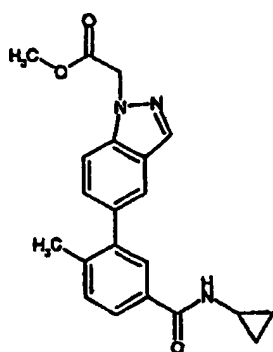
Beispiel 116: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(4-piperidiny)-1H-indazol-5-yl]benzamidhydrochlorid



[0257] Eine Suspension aus 1,1-Dimethyl-4-(5-{5-[(cyclopropylamino)-carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)-1-piperidincarboxylat (Beispiel 115) (0,01 g) in einer Lösung aus Chlorwasserstoff in Dioxan (4M, 1 ml) wurde mit Methanol (0,25 ml) behandelt, um eine Lösung zu ergeben, die bei Raumtemperatur für 18 h gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (0,009 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,40 min, MH⁺ 375.

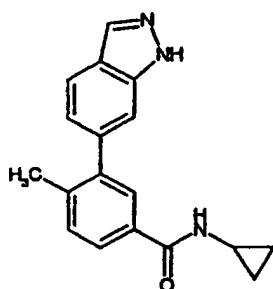
Beispiel 117: Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat



[0258] Eine Lösung aus N-Cyclopropyl-3-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid (Beispiel 17) (0,65 g) in trockenem DMF (26 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige Öldispersion, 0,134 g) unter Stickstoff behandelt. Nach 5 min wurde Methylchloracetat (0,29 g) hinzugegeben, und das Gemisch wurde für 2 h gerührt. Wässriges Ammoniak (2M, 10 ml) wurde hinzugegeben, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (2:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,56 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,95 min, MH⁺ 364.

Beispiel 118: N-Cyclopropyl-3-(1H-indazol-6-yl)-4-methylbenzamid

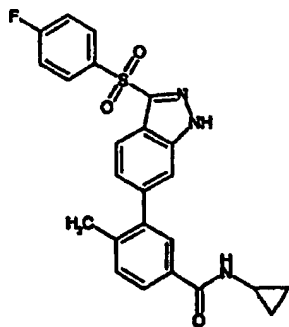


[0259] Ein Gemisch aus 1-Acetyl-6-brom-1H-indazol (Zwischenprodukt 65) (0,50 g), N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (Zwischenprodukt 5) (0,59 g), wässrigem Natri-

umhydrogencarbonat (1M, 2,35 ml) und PdCl_2dppf (0,237 g) in 1,2-Dimethoxyethan (30 ml) wurde bei Rückfluß unter Stickstoff für 16 h gerührt. Mehr Natriumcarbonat (2,3 ml) und Katalysator (120 mg) wurden hinzugegeben, und Rückfluß wurde für weitere 4 h fortgeführt. Konzentrierte Salzsäure (1 ml) wurde hinzugegeben und das Gemisch wurde für eine weitere Stunde erhitzt. Das Gemisch wurde auf Kieselsäure absorbiert, dann durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (2:1 bis 1:4), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,25 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,88 min, MH+ 292.

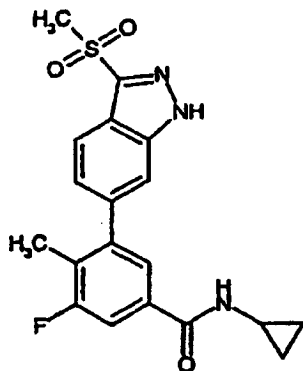
Beispiel 119: N-Cyclopropyl-3-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-6-yl}-4-methylbenzamid



[0260] Zu einer Lösung aus N-Cyclopropyl-3-[3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1-([2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy)methyl]-1H-indazol-6-yl]-4-methylbenzamid (Zwischenprodukt 71) (0,05 g) in Methanol (1,5 ml) wurde konzentrierte Salzsäure (0,75 ml) hinzugegeben. Die Lösung wurde bei Rückfluß für 15 h erhitzt, dann bei Raumtemperatur für 18 h belassen. Die Lösung wurde unter Vakuum aufkonzentriert, dann über eine Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 5 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,01 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,32 min, MH+ 450.

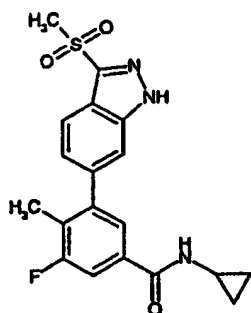
Beispiel 120: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[3-(methylsulfonyl)-1H-indazol-6-yl]benzamid



[0261] Konzentrierte Salzsäure (0,5 ml) wurde zu einer Lösung aus N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[3-(methylsulfonyl)-1-([2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy)methyl]-1H-indazol-6-yl]benzamid (Zwischenprodukt 77) (0,15 g) hinzugegeben und dann bei Rückfluß für 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (1:1 bis 1:2), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,085 g) zu ergeben.

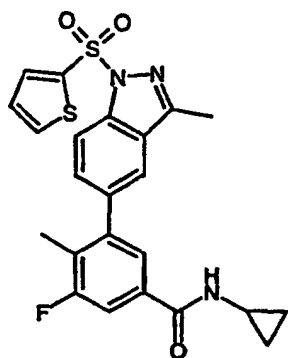
LC-MS: Rt 2,91 min, MH+ 388.

Beispiel 121: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(3-methyl-1H-indazol-5-yl)benzamid



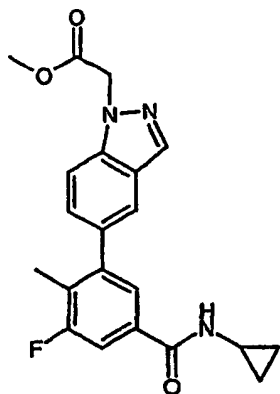
[0262] Ein Gemisch aus 1-Acetyl-5-brom-3-methyl-1H-indazol (0,100 g), [5-[(Cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl]boronsäure (Zwischenprodukt 64) (0,094 g), gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat (2 ml) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (9 mg) in Isopropanol (6 ml) wurde in einer Mikrowelle bei 150°C für 10 min erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde über einer Varian Bond-Elut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 10 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,073 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,02 min, MH⁺ 324.

Beispiel 122: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[3-methyl-1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



[0263] Natriumhydrid (60%ige Öldispersion, 0,008 g) wurde zu einer gerührten Lösung aus N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(3-methyl-1H-indazol-5-yl)benzamid (Beispiel 121) (0,033 g) in trockenem DMF (1,5 ml) unter Stickstoff hinzugegeben. Nach 5 min wurde eine Lösung aus 2-Thiophensulfonylchlorid (0,038 g) in DMF (0,75 ml) zugegeben, und das Rühren wurde für weitere 2 h fortgeführt. Wasser (1 ml) und Chloroform (10 ml) wurden hinzugegeben, das Gemisch wurde durch einen hydrophoben Filter passiert, und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein klares Glas (0,024 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,44 min, MH⁺ 470.

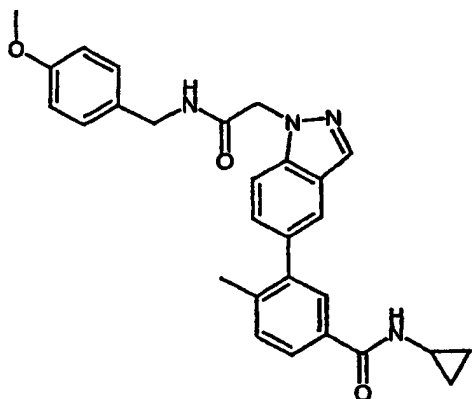
Beispiel 123: Methyl-5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat



[0264] Eine Lösung aus N-Cyclopropyl-3-fluor-5-(1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid (Beispiel 60) (0,35 g) in trockenem DMF (5 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige Öldispersion, 0,08 g) bei Raumtemperatur unter

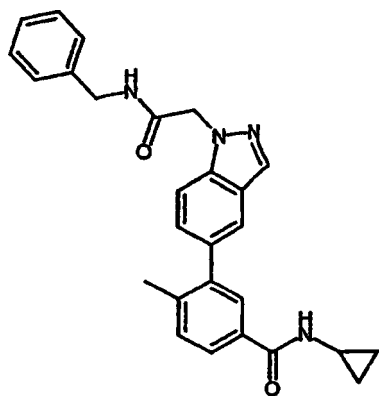
Stickstoff behandelt, dann für 20 min gerührt. Eine Lösung aus Methylbromacetat (0,2 ml) in trockenem DMF (0,5 ml) wurde hinzugegeben, und das Rühren wurde für 1 h fortgesetzt. Wasser (30 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (2x) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser (3x) und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde unter Verwendung einer Varian Bond-Flut-SPE-Kartusche (Kieselsäure, 10 g), eluiert mit Cyclohexan:Ethylacetat (4:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen gelben Schaum (0,26 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,03 min, MH+ 382.

Beispiel 124: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[2-({4-(methoxy)phenyl}-methyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



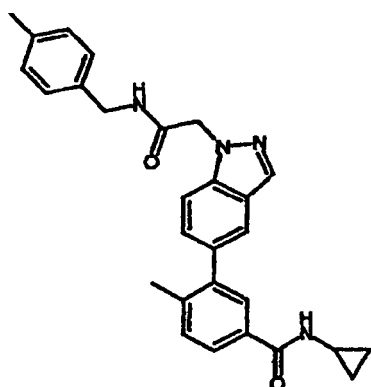
[0265] Beispiel 124 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und 4-Methoxybenzylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,011 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,99 min, MH+ 469.

Beispiel 125: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-{2-oxo-2-[(phenylmethyl)amino]ethyl}-1H-indazol-5-yl)benzamid



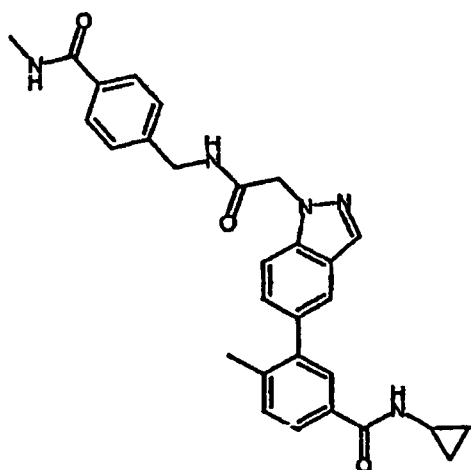
[0266] Beispiel 125 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und Benzylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,002 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,00 min, MH+ 439.

Beispiel 126: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(2-{[4-methylphenyl)methyl]amino}-2-oxoethyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



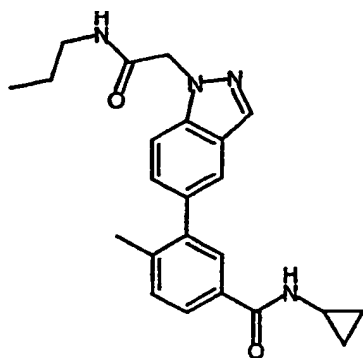
[0267] Beispiel 126 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und 4-Methylbenzylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,010 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,11 min, MH⁺ 453.

Beispiel 127: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-{2-[(4-{[(methylamino)carbonyl]phenyl)methyl]amino}-2-oxoethyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid



[0268] Beispiel 127 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und 4-(Aminomethyl)-N-methylbenzamid hergestellt, um die Titelverbindung (0,005 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,68 min, MH⁺ 496.

Beispiel 128: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-[2-oxo-2-(propylamino)-ethyl]-1H-indazol-5-yl]benzamid

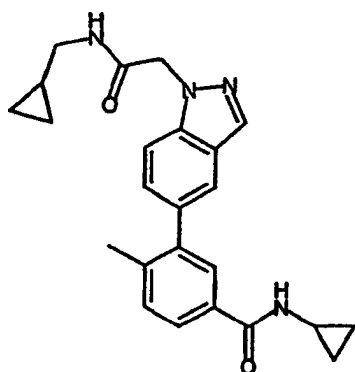


[0269] Beispiel 128 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und 1-Propylamin hergestellt, um

die Titelverbindung (0,011 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,81 min, MH⁺ 391.

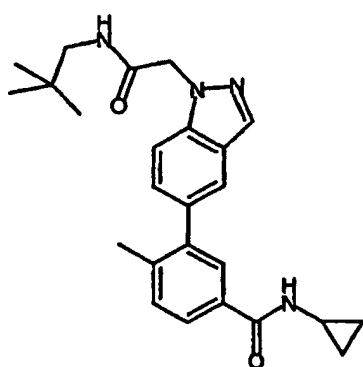
Beispiel 129: N-Cyclopropyl-3-(1-{2-[(cyclopropylmethyl)amino]-2-oxo-ethyl}-1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid



[0270] Beispiel 129 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und 1-Cyclopropylmethanamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,015 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,86 min, MH⁺ 403.

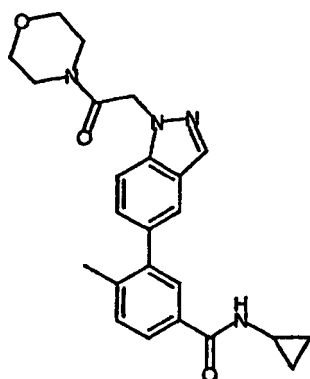
Beispiel 130: N-Cyclopropyl-3-(1-{2-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzamid



[0271] Beispiel 130 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und 2,2-Dimethyl-1-propanamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,015 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,06 min, MH⁺ 419.

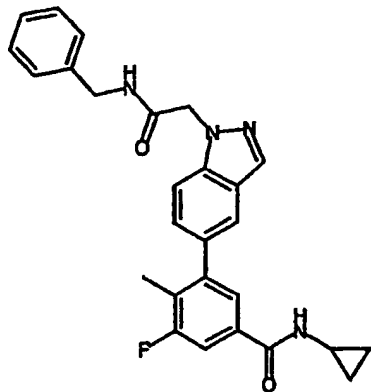
Beispiel 131: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



[0272] Beispiel 131 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und Morpholin hergestellt, um die Titelverbindung (0,002 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,66 min, MH+ 419.

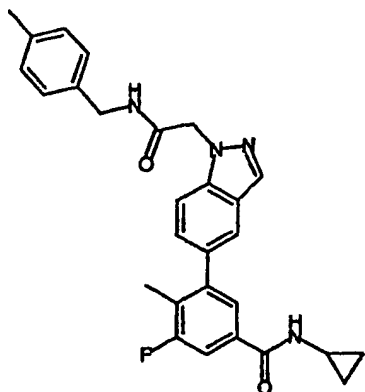
Beispiel 132: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-(1-{2-oxo-2-[(phenylmethyl)amino]ethyl}-1H-indazol-5-yl)benzamid



[0273] Beispiel 132 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und Benzylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,008 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,17 min, MH+ 457.

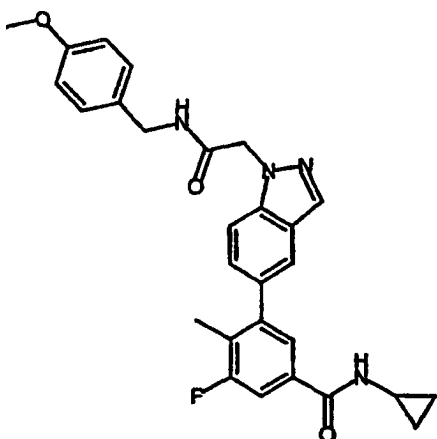
Beispiel 133: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(2-[[4-methylphenyl)methyl]amino]-2-oxoethyl]-1H-indazol-5-yl]benzamid



[0274] Beispiel 133 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und 4-Methylbenzylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,011 g) zu ergeben.

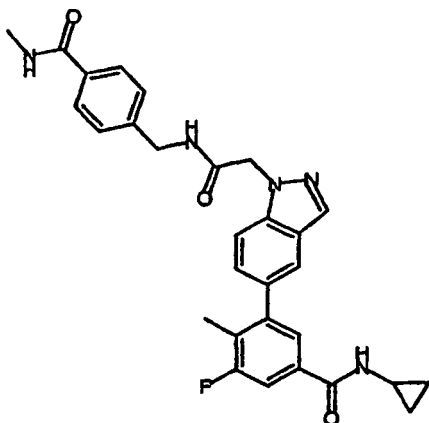
LC-MS: Rt 3,28 min, MH+ 471.

Beispiel 134: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[2-({[4-(methoxy)phenyl]methyl}amino)-2-oxoethyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



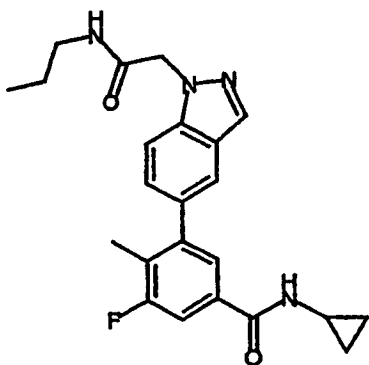
[0275] Beispiel 134 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und 4-Methoxybenzylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,012 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 3,15 min, MH⁺ 487.

Beispiel 135: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[2-({[4-[(methylamino)carbonyl]phenyl]methyl}amino)-2-oxoethyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



[0276] Beispiel 135 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und 4-(Aminomethyl)-N-methylbenzamid hergestellt, um die Titelverbindung (0,005 g) zu ergeben.
LC-MS: Rt 2,80 min, MH⁺ 514.

Beispiel 136: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[2-oxo-2-(propylamino)ethyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid

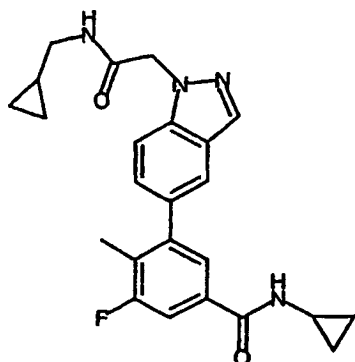


[0277] Beispiel 136 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopro-

pylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl]-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und 1-Propylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,005 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,92 min, MH⁺ 409.

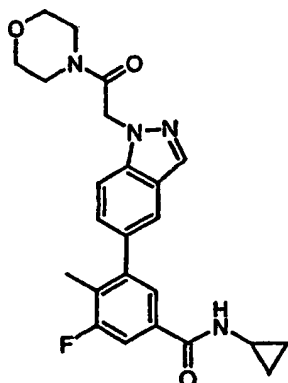
Beispiel 137: N-Cyclopropyl-3-(1-{2-[(cyclopropylmethyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-indazol-5-yl)-5-fluor-4-methylbenzamid



[0278] Beispiel 137 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und 1-Cyclopropylmethanamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,008 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,96 min, MH⁺ 421.

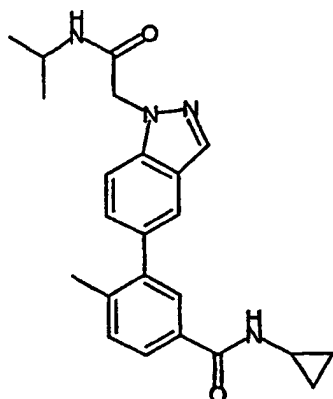
Beispiel 138: N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid



[0279] Beispiel 138 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und Morpholin hergestellt, um die Titelverbindung (0,001 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,76 min, MH⁺ 437.

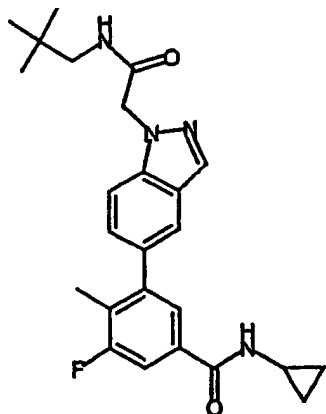
Beispiel 139: N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(1-{2-[(1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-indazol-5-yl)benzamid



[0280] Beispiel 139 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 117) und 2-Propylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,002 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,82 min, MH⁺ 391.

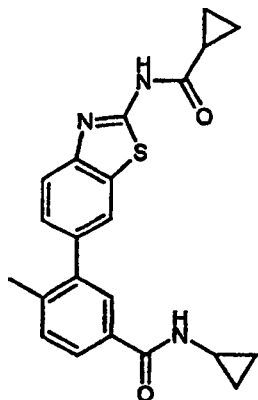
Beispiel 140: N-Cyclopropyl-3-(1-{2-[(2,2-dimethylpropyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-indazol-5-yl)-5-fluor-4-methylbenzamid



[0281] Beispiel 140 wurde durch das allgemeine Verfahren D unter Verwendung von Methyl-(5-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluor-2-methylphenyl}-1H-indazol-1-yl)acetat (Beispiel 123) und 2,2-Dimethyl-1-propylamin hergestellt, um die Titelverbindung (0,008 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 3,21 min, MH⁺ 437.

Beispiel 141: N-Cyclopropyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}-4-methylbenzamid



[0282] Beispiel 141 wurde durch das allgemeine Verfahren A unter Verwendung von N-(6-Brom-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropancarboxamid und N-Cyclopropyl-4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-benzamid (Zwischenprodukt 5) hergestellt, um die Titelverbindung (0,4 g) zu ergeben.

LC-MS: Rt 2,67 min, MH⁺ 392.

Abkürzungen:

[0283]

Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
^t BuONO	t-Butylnitrit
CDI	Carbonyldiimidazol
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et ₂ O	Ether

EtOH	Ethanol
Hal	Halogen
HATU	0-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
KOAc	Kaliumacetat
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
Ms	Mesyl
NaO ^t Bu	Natrium-tert-butoxid
NaOEt	Natriumethoxid
NCS	N-Chlorsuccinimid
PdCl ₂ dppf	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-
Komplex	mit Dichlormethan (1:1)
Rt	Retentionszeit (retention time)
SPE	Festphasenextraktion (solid Phase extraction)
THF	Tetrahydrofuran

Biologische Beispiele

[0284] Die Aktivität der Verbindungen der Formel (I) als p38-Inhibitoren können durch die folgenden in vitro-Tests bestimmt werden:

Kinase-Bindungstest mittels Fluoreszenzanisotropie

[0285] Das Kinaseenzym, Fluoreszenzligand und eine variable Konzentration der Testverbindung werden zusammen inkubiert, um ein thermodynamisches Gleichgewicht zu erreichen, unter Bedingungen, bei denen in Abwesenheit der Testverbindung der Fluoreszenzligand signifikant (> 50 %) enzymgebunden ist und in Gegenwart einer ausreichenden Konzentration (> 10 × K_i) eines potentiellen Inhibitors die Anisotropie des ungebundenen Fluoreszenzliganden meßbar unterschiedlich vom gebundenen Wert ist.

[0286] Die Konzentration des Kinaseenzyms sollte vorzugsweise > 1 × K_f sein. Die benötigte Konzentration des Fluoreszenzliganden hängt von der verwendeten Instrumentausrüstung und den Fluoreszenz- und physikochemischen Eigenschaften ab. Die verwendete Konzentration muß niedriger als die Konzentration des Kinaseenzyms sein, und vorzugsweise weniger als die Hälfte der Kinaseenzymkonzentration. Ein typisches Protokoll ist: Alle Komponenten gelöst in Puffer mit der Endzusammensetzung 62,5 mM HEPES, pH 7,5, 1,25 mM CHAPS, 1,25 mM DTT, 12,5 mM MgCl₂, 3,3 % DMSO.

p38-Enzymkonzentration: 12 nM

Fluoreszenzligandkonzentration: 5 nM

Testverbindungskonzentration: 0,1 nM-100 µM

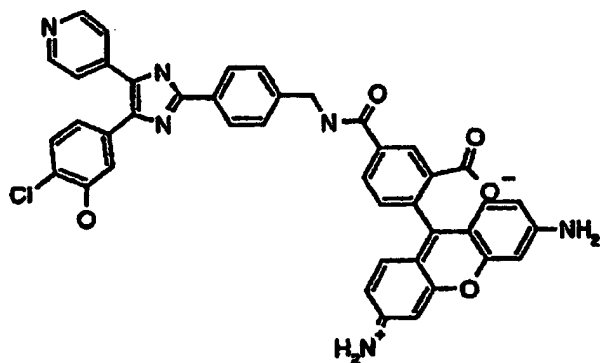
[0287] Die Komponenten werden in 30 µl Endvolumen in NUNC 384 schwarzen Lochmikrotiterplatten, bis das Gleichgewicht erreicht ist (5-30 min) inkubiert.

[0288] Fluoreszenzanisotropie gemessen in LJL Acquest. Definitionen:

K_i = Dissoziationskonstante der Inhibitorbindung

K_f = Dissoziationskonstante der Fluoreszenzligandenbindung.

[0289] Der Fluoreszenzligand ist die folgende Verbindung:



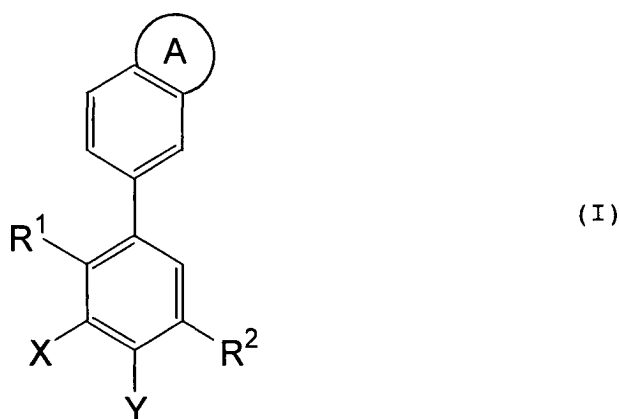
die abgeleitet ist von 5-[2-(4-Aminomethylphenyl)-5-pyridin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl]-2-chlorphenol und Rhodamingrün.

Ergebnisse

[0290] Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen wurden wie oben beschrieben getestet und hatten IC_{50} -Werte von $< 10 \mu M$.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

A ein kondensierter 5-gliedriger Heteroarylring ist, der gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, $-(CH_2)_mOR^3$, $-(CH_2)_mCO_2R^3$, $-(CH_2)_mNR^3R^4$, $-(CH_2)_mCONR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHCOR^3$, $-(CH_2)_mSO_2NR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHSO_2R^3$, $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nR^5$, einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclring, der Stickstoff enthält, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl oder $-(CH_2)_mCO_2R^3$ substituiert ist, und einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist;

R^1 ausgewählt ist aus Methyl und Chlor;

R^2 ausgewählt ist aus $-NH-CO-R^6$ und $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$;

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-(CH_2)_m$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und $-(CH_2)_m$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} ausgewählt ist;

R^5 ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu drei Halogenatomen substituiert ist, C_{2-6} -Alkenyl, das gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist, C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, das gegebenenfalls mit bis zu drei R^8 - und/oder R^9 -Gruppen substituiert ist, und Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Trifluormethyl, $-(CH_2)_r$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und $-(CH_2)_r$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^7 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, $-CONHR^{13}$, Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^8 und R^9 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-CONR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-CO_2R^{15}$ und Heteroaryl, oder

R^8 und R^9 verknüpft sind, um einen kondensierten 5-gliedrigen Heterocyclring, der ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N- R^{10} , oder einen kondensierten Heteroarylring zu bilden;

R^{10} ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl;

R^{11} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NHCOR^{14}$, Halogen, CN, $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$, Trifluormethyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert ist;

R^{12} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl und $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$;

R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R¹³ und R¹⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N-R¹⁰, worin der Ring mit bis zu zwei C₁₋₆-Alkylgruppen substituiert sein kann;

R¹⁵ C₁₋₆-Alkyl ist;

R¹⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl und -(CH₂)_q-C₃₋₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkyl substituiert ist;

R¹⁷ ausgewählt ist aus Wasserstoff und C₁₋₆-Alkyl, oder

R¹⁶ und R¹⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und N-R¹⁰;

X und Y jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Methyl und Halogen;

m ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

n ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

q ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

r ausgewählt ist aus 0 und 1; und

s ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin A ein kondensierter 5-gliedriger Heteroarylring ist, der bis zu zwei Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus Sauerstoff und Stickstoff, gegebenenfalls substituiert mit bis zu zwei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus C₁₋₄-Alkyl, -(CH₂)_m-C₃₋₇-Cycloalkyl, -(CH₂)_mCO₂R³, -(CH₂)_mNR³R⁴, -(CH₂)_mCONR³R⁴, -(CH₂)_mNHCOR³, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_nR⁵ und einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclring, der Stickstoff enthält, der gegebenenfalls mit C₁₋₂-Alkyl oder -(CH₂)_mCO₂R³ substituiert ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R¹ Methyl ist.

4. Verbindung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin R² -CO-NH-(CH₂)_q-R⁷ ist.

5. Verbindung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, worin X Wasserstoff oder Fluor ist.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1, die folgendes ist:

N-[4-Methyl-3-(3-piperidin-4-yl-1,2-benzisoxazol-6-yl)phenyl]-2-pyrrolidin-1-ylisonicotinamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-{1-[(3-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(methylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-{1-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(4-morpholinyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{3-[2-oxo-2-(1,3-thiazol-2-ylamino)ethyl]-1,2-benzisoxazol-6-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(4-morpholinylmethyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[3-(1-pyrrolidinylmethyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-{1-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-[1-(ethylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid, N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-4-methyl-3-[1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 3-{1-[(2-Cyanophenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(3-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(propylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(methylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 3-[1-(Butylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid,
 3-{1-[(5-Chlor-2-thienyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-{1-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-[1-(ethylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]-5-fluor-4-methylbenzamid,
 3-{1-[(2-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-N-cyclopropyl-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-{1-[(2-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 N-Cyclopropyl-3-{1-[(2,5-difluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-5-fluor-4-methylbenzamid,
 N-Cyclopropyl-3-fluor-5-{1-[(2-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indazol-5-yl}-4-methylbenzamid,

N-Cyclopropyl-3-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-indazol-5-yl]-4-methylbenzamid und
 N-Cyclopropyl-3-fluor-4-methyl-5-[3-methyl-1-(2-thienylsulfonyl)-1H-indazol-5-yl]benzamid,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

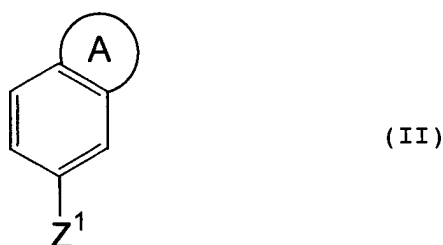
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon im Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Verdünnungsmitteln oder Exzipienten umfaßt.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zur Verwendung in der Therapie.

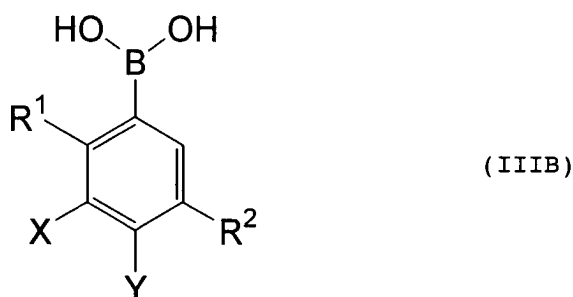
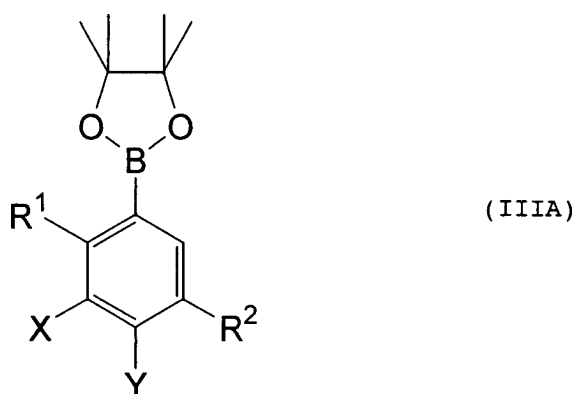
9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines Zustands oder Krankheitszustands, der durch p38-Kinaseaktivität oder durch Cytokine, die durch die Aktivität der p38-Kinase produziert werden, vermittelt wird.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon, das die folgenden Schritte umfaßt:

(a) Umsetzen einer Verbindung der Formel (II):

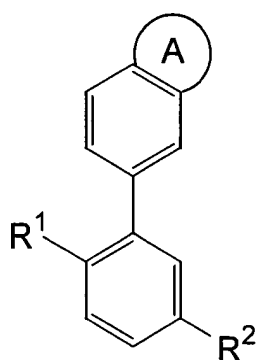


worin A wie in Anspruch 1 definiert ist und Z¹ Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel (IIIA) oder (IIIB):



worin R¹, R², X und Y wie in Anspruch 1 definiert sind, in Gegenwart eines Katalysators, oder
 (b) Endstufenmodifizierung von einer Verbindung der Formel (I), die wie in Anspruch 1 definiert ist, um eine andere Verbindung der Formel (I), die wie in Anspruch 1 definiert ist, zu ergeben.

11. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung die der Formel (IA) ist:



(IA)

worin:

A ein kondensierter 5-gliedriger Heteroarylring ist, der gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, $-(CH_2)_mOR^3$, $-(CH_2)_mNR^3R^4$, $-(CH_2)_mCONR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHCOR^3$, $-(CH_2)_mSO_2NR^3R^4$, $-(CH_2)_mNHSO_2R^3$, $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nR^5$, einem 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclring, der Stickstoff enthält, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist, und einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der gegebenenfalls mit C_{1-2} -Alkyl substituiert ist;

R^1 ausgewählt ist aus Methyl und Chlor;

R^2 ausgewählt ist aus $-NH-CO-R^6$ und $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$;

R^3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls mit bis zu zwei OH-Gruppen substituiert ist, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-(CH_2)_m$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und $-(CH_2)_m$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^4 ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und $N-R^{10}$;

R^5 ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist, und Phenyl, das gegebenenfalls mit R^8 und/oder R^9 substituiert ist;

R^6 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Trifluormethyl, $-(CH_2)_r$ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und $-(CH_2)_r$ Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^7 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, $CONHR^{13}$, Phenyl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R^{11} und/oder R^{12} substituiert ist;

R^8 und R^9 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, COR^{15} , CO_2R^{15} und Heteroaryl, oder

R^8 und R^9 verknüpft sind, um einen kondensierten 5-gliedrigen Heterocyclring zu bilden, der ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und $N-R^{10}$;

R^{10} ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl;

R^{11} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NHCOR^{14}$, Halogen, CN, $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$, Trifluormethyl, Phenyl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert ist, und Heteroaryl, das gegebenenfalls mit einer oder mehreren R^{12} -Gruppen substituiert ist;

R^{12} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl und $-(CH_2)_sNR^{16}R^{17}$;

R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und $N-R^{10}$, worin der Ring mit bis zu zwei C_{1-6} -Alkylgruppen substituiert sein kann;

R^{15} C_{1-6} -Alkyl ist;

R^{16} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl und $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ -Cycloalkyl, das gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert ist,

R^{17} ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl, oder

R^{16} und R^{17} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein zusätzliches Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff, Schwefel und $N-R^{10}$;

m ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

n ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3;

q ausgewählt ist aus 0, 1 und 2;

r ausgewählt ist aus 0 und 1; und

s ausgewählt ist aus 0, 1, 2 und 3; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen