

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. April 2009 (16.04.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/046804 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 233/94 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 409/06* (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

BLAUKAT, Andree [DE/DE]; Branichstrasse 9, 69198 Schriesheim (DE). KOBER, Ingo [DE/DE]; Lahnstrasse 35, 64521 Gross-Gerau (DE).

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/007367

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. September 2008 (09.09.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 047 738.6 5. Oktober 2007 (05.10.2007) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SCHULTZ, Melanie** [DE/DE]; Heinrich-Fuhr-Strasse 17, 64287 Darmstadt (DE). **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE]; Am Roedergraben 8, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **BOTTON, Gérard** [FR/FR]; 9 bis, rue du Harras, F-78530 Buc (FR).

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

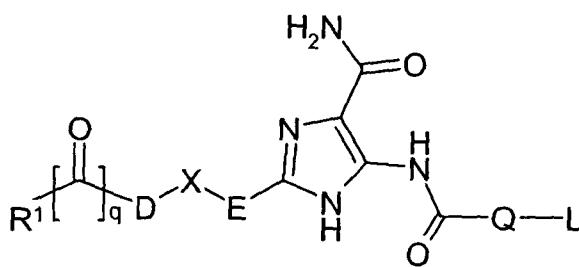
(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: IMIDAZOLDERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I), where R^1 , D, E, L, Q, X, and q have the meanings given in Claim 1. Said compounds may be used in the treatment of tumors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R^1 , D, E, L, Q, X und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

Imidazolderivate**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

5

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

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer Erhöhung des Lysophosphatsäure Spiegels einhergehen, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

15

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die bevorzugt eines oder mehrere Enzyme hemmen, die den Lysophosphatsäure (*lysophosphatidic acid* oder abgekürzt LPA) Spiegel regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

30

Autotaxin (ATX) ist eine Enzym welches für die Erhöhung des Lysophosphatsäurespiegel in Ascites und Plasma verantwortlich ist (Xu et al. 1995, Clinical Cancer Research Vol. 1, Seite 1223 und Xu et al. 1995, Biochem. J. Vol- 309, Seite 933). ATX setzt Lysophatidylcholin (LPC) zu Lysophosphatsäure um (Tokumura et al. 2002, J. Biol. Chem., Vol

277, Seite 39436 und Umezu-Gozo et al. 2002, J. Biol. Chem., Vol. 158, Seite 227) LPA ist ein interzellularer Lipid Mediator der eine Vielzahl von biologischen und biochemischen Prozessen wie beispielsweise glatte Muskelkontraktion, Thrombozyten Aggregation und Apoptose beeinflusst (Tigyi et al. 2003 Prog. Lipid Res. Vol 42, Seite. 498 und Mills et al. 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, Seite 582 und Lynch et al. 2001 Prost. Lipid Med. Vol.64, Seite 33). Außerdem ist LPA in erhöhten Konzentrationen in Plasma und Ascites Flüssigkeit von Ovarial Krebs Patienten der frühen und späten Phase zu finden. LPA spielt dort eine Rolle bei der Tumorzellproliferation und deren Invasion in benachbarte Gewebe, welche zur Metastasierung führen kann (Xu et al. 1995, Clinical Cancer Research Vol. 1, Seite 1223 und Xu et al. 1995, Biochem. J. Vol- 309, Seite 933). Diese biologischen und photobiologischen Prozesse werden durch die Aktivierung durch LPA von G-Protein gekoppelten Rezeptoren angeschaltet (Contos et al. 2000, Mol. Pharm. Vol 58, Seite. 1188).

Aus diesem Grunde ist es zur Behandlung von Tumor Patienten wünschenswert, den LPA Spiegel zu senken. Dies kann durch die Hemmung von Enzymen erreicht werden, die an der LPA Biosynthese beteiligt sind, wie beispielsweise Autotaxin (ATX, Sano et al. 2002, J. Biol. Chem. Vol. 277, Seite 21197 und Aoki et al. 2003, J. Biol. Chem. Vol. 277 Seite 48737). Autotaxin gehört zu der Enzym Familie der Nukleotide Pyrophosphatasen und Phosphodiesterasen (Goding et al. 1998, Immunol. Rev. Vol. 161, Seite 11) und stellt einen wichtigen Ansatzpunkt bei der antitumoralen Therapie dar (Mills et al. 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, Seite 582 and Goto et al. 2004 J. Cell. Biochem. Vol. 92, Seite 1115), da es in Tumoren verstärkt exprimiert wird und Tumorzellproliferation und - invasion in benachbarte Gewebe, was zur Metastasenbildung führen kann, bewirkt (Nam et al. 2000, Oncogene, Vol. 19 Seite 241). Außerdem bewirkt Autotaxin zusammen mit anderen angiogenetischen Faktoren Blutgefäßformation im Rahmen der Angiogenese (Nam et al. 2001, Cancer

Res. Vol. 61 Seite. 6938). Angiogenese ist ein wichtiger Vorgang beim Tumorwachstum, der die Versorgung des Tumors mit Nährstoffen sichert. Aus diesem Grunde ist die Hemmung der Angiogenese ein wichtiger Ansatzpunkt der Krebs- und Tumortherapie, mit dem der Tumor gewissermaßen ausgehungert werden kann (Folkman, 2007, Nature Reviews Drug Discovery Vol. 6, Seite 273-286).

Es wurde überraschend gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Inhibierung der Enzymfamilie der Nukleotidepyrophosphatasen und Phosphodiesterasen, insbesondere Autotaxin bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in den, zum Beispiel hierin beschrieben Test, leicht nachweisbar ist. In derartigen Tests zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Generell können alle soliden und nicht soliden Tumore mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden, wie z.B. die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- Ovarial- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom.

Wie hierin besprochen, sind Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Inhibierung einer oder mehrerer Nukleotidepyrophosphatasen und/oder Phosphodiesterasen, insbesondere Autotaxin, beeinflusst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines 5 Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer 10 derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine vorteilhafte Wirkung aufweisen. 15 Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern, Kaninchen, Pferden, Rindern, Hunden, 20 Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Sensitivität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt 25 werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Zellmigration zu inhibieren oder die 30 zelluläre Sekretion von angiogenesefördernden Substanzen zu blockieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden 35 dann gezählt.
Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist

eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca.

5 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden können.

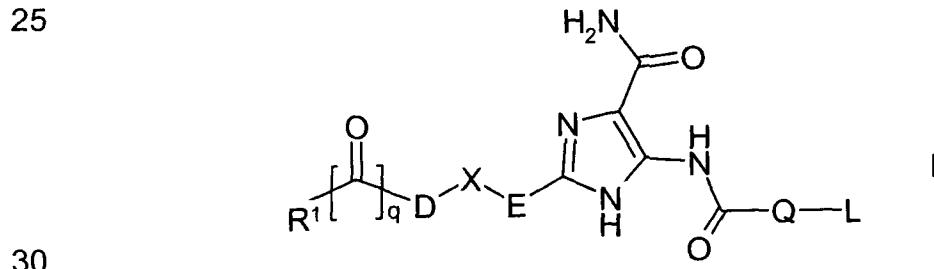
10 STAND DER TECHNIK

Verbindungen, die zur Hemmung von Autotaxin fähig sind, sind in Peng et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (17, 2007, Seite 1634-1640) beschrieben. Die dort beschriebenen Verbindungen stellen Lipid Analoga dar, welche strukturell keine Gemeinsamkeiten mit den erfundungsgemäßen Verbindungen aufweisen.

Andere Imidazol-carboxamide sind in FR 2889190 beschrieben.

20 ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R¹ OH, OA, N(R²)₂, Ar³ oder (CR₂)_nHet,

D fehlt, Alk, OAlk, O, S oder NR²,

35 E fehlt, Alk, OAlk, O, S oder NR²,

Q Alk, OCH₂, NR(CR₂)_n oder O,

	Alk	unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
5	L	A, Ar ¹ oder Het ¹ ,
	X	Alk, Ar-diyl oder Het-diyl,
	R ²	H, A, (CR ₂) _n Ar oder (CR ₂) _n Het,
10	Ar ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, NO ₂ , CN, A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n COOA, (CH ₂) _n COOAr, (CH ₂) _m COOHet, (CH ₂) _n CON(R ²) ₂ , (CH ₂) _n COR ² , (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , (CH ₂) _n SO _m A, (CH ₂) _n SO _m Ar, (CH ₂) _n SO _m Het, (CH ₂) _n C(R ³) ₂ (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , (CH ₂) _n NR ² SO _m R ² , (CH ₂) _n SO _m NRR ² , (CH ₂) _n NR ² SO _m NRR ² ,
15		(CH ₂) _n OR ² , O(CH ₂) _p Het, NRCOR ² , NRSO _m R ² , (CH ₂) _n SO _m N(R ²) ₂ , O(CH ₂) _p NR ₂ , O(CH ₂) _n CR ₂ (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , NR(CH ₂) _n CR ₂ (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , O(CH ₂) _p NR ² SO _m A, O(CH ₂) _p NR ² SO _m Ar, O(CH ₂) _p NR ² SO _m NRR ² , O(CH ₂) _p SO _m A, O(CH ₂) _p SO _m Ar und/oder O(CH ₂) _n SO _m NRR ² substituiertes
20		Phenyl, Indanyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	A ³	durch COA, OCR ₂ COOH, (CH ₂) _n CR ₂ COOH, (CH ₂) _n Het ³ , O(CH ₂) _p CONHHet ³ , (CH ₂) _n CONHHet ³ , CONROH, NHCO(CH ₂) _n Het ³ , COOHet ³ , (CH ₂) _n COOH, (CH ₂) _n COOA, CONH(CH ₂) _n Het ³ , S(O) _m A, Hal, COHet ³ , O(CH ₂) _p COHet ³ , O(CH ₂) _p COOH, O(CH ₂) _p COOA, OA oder CONHC(=NH)NH ₂ substituiertes Phenyl,
25	R ³	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
30	Het ¹	einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, NO ₂ , CN, A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n COOA, (CH ₂) _n COOAr, (CH ₂) _m COOHet, (CH ₂) _n CON(R ²) ₂ , (CH ₂) _n COR ² , (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , (CH ₂) _n SO _m A, (CH ₂) _n SO _m Ar, (CH ₂) _n SO _m Het, (CH ₂) _n C(R ³) ₂ (CH ₂) _n N(R ²) ₂ ,
35		

5		$(CH_2)_nNR^2SO_mR^2$, $(CH_2)_nSO_mNRR^2$, $(CH_2)_nNR^2SO_mNRR^2$, $(CH_2)_nOR^2$, $O(CH_2)_nHet$, $NRCOR^2$, $NRSO_mR^2$, $(CH_2)_nSO_mN(R^2)_2$, $O(CH_2)_pNR_2$, $O(CH_2)_nCR_2(CH_2)_nN(R^2)_2$, $NR(CH_2)_nCR_2(CH_2)_nN(R^2)_2$, $O(CH_2)_pNR^2SO_mA$, $O(CH_2)_pNR^2SO_mAr$, $O(CH_2)_pNR^2SO_mNRR^2$, $O(CH_2)_pSO_mA$, $O(CH_2)_pSO_mA$, $O(CH_2)_nSO_mA$, NRR^2 , $=O$ (Carbonylsauerstoff), $=NR$ und/oder $=S$ substituiert sein kann,
10	R	H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, $(CR_2)_nOR$, $O(CR_2)_nAr^2$, $(CR_2)_nNR_2$, SR, NO_2 , CN, COOR, CONR ₂ , NRCOA, NRSO ₂ A, SO_2NR_2 , $S(O)_mA$, CO-Het, $(CR_2)_nHet$, $O(CR_2)_nNR_2$, $O(CR_2)_nHet$, NHCOOA, NHCONR ₂ , NHCOO($CR_2)_nNR_2$, NHCOO($CR_2)_nHet$, $CR=CRAr^2$, SO_2Het , NHCONH($CR_2)_nNR_2$, NHCONH($CR_2)_nHet$, $OCONH(CR_2)_nNR_2$, CONH($CR_2)_nHet$, CONR($CR_2)_nNR_2$, CONR($CR_2)_nHet$ und/oder COA
20	Het	substituiertes Phenyl, Indanyl, Naphthyl oder Biphenyl, einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, Ar^2 , $O(CR_2)_nAr^2$, $(CR_2)_nOR$, $(CR_2)_nNR_2$, SR, NO_2 , CN, COOR, CONR ₂ , NRCOA, NRSO ₂ A, SO_2NR_2 , $S(O)_qA$, CO-Het ² , $(CR_2)_nHet^2$, $O(CR_2)_nNR_2$, $O(CR_2)_nHet^2$, NHCOOA, NHCONR ₂ , NHCOO($CR_2)_nNR_2$, NHCOO($CR_2)_nHet^2$, NHCONH($CR_2)_nNR_2$, NHCONH($CR_2)_nHet^2$, $OCONH(CR_2)_nNR_2$, $OCONH(CR_2)_nHet^2$, CO-Het ² , CHO, COA, $=S$, $=NH$, $=NA$ und/oder $=O$ (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
30	Het ²	einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-

Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann, einen unsubstituierte oder ein- zwei- oder dreifach durch A, CH₂COOH, CH₂Het⁴ und/oder =O substituiertes Pyrazolyl, einen einkernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-, und/oder S-Atomen, unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, CN, A und/oder (CR₂)_nOR substituiertes Phenyl, unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch OR, CN, NR₂, F und/oder Cl ersetzt sein können und/oder worin eine oder zwei nichtbenachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, S, SO, SO₂ und/oder durch CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, 0, 1 oder 2, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, 0 oder 1, F, Cl, Br oder I, bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter den Verbindungen der Formel I werden auch die Solvate und Derivate verstanden.

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

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

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

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

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

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

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

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer

5

Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre

Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

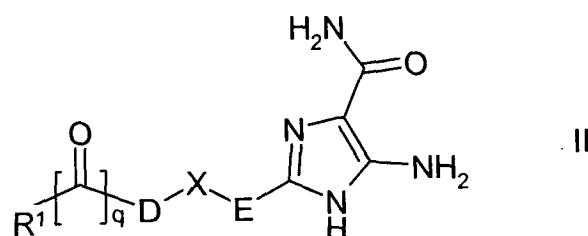
10

nach den Patentansprüchen sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
worin Q $\text{NH}(\text{CR}_2)_n$ bedeutet,

15

eine Verbindung der Formel II

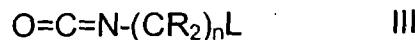


25

worin R^1 , q, D, E und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

30



worin

R^2 , n und L die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

umsetzt,

oder

- 5 b) einen Rest R^1 in einen anderen Rest R^1 umwandelt, indem man
i) ein Carbonsäurederivat mit einem Aminderivat zu einem Amid
umsetzt,
ii) einen Ester hydrolysiert,

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

umwandelt.

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

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

25 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

30 Alk bedeutet vorzugsweise unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, besonders bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

35 R^1 bedeutet vorzugsweise OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , $NHAr$, NAr oder Het, wobei

- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 5 Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Ar^2 , $(CR_2)_nHet^2$ und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl,
- 10 Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder
- 15 cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
- R H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- 20 Ar^2 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, CN, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl,
- Het² unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl,
- 25 Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
- n 0, 1, 2, 3 oder 4
- bedeuten.
- 30 R^1 bedeutet ganz besonders bevorzugt OH.
- R^3 bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl oder Hexyl; besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl.
- 35 D bedeutet vorzugsweise Alk, OAlk oder fehlt; besonders bevorzugt Methylen, Ethylen, OCH_2 , OCH_2CH_2 oder fehlt.

E bedeutet vorzugsweise Alk, OAlk oder fehlt; besonders bevorzugt Methylen, Ethylen, OCH_2 , OCH_2CH_2 oder fehlt.

X bedeutet vorzugsweise Alk, Ar-diyl oder Het-diyl,

5 wobei

Alk Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder

10 Biphenyl,

Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Ar^2 , $(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ und/oder $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl,

Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl Benzo[1,3]dioxolyl oder Pyrazinyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

20 oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

R H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

25 Ar^2 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, CN, A und/oder $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ substituiertes Phenyl,

Het^2 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl,

30 Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl Benzo[1,3] dioxolyl, 2,7a-Dihydro-benzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl oder Pyrazinyl,

35 Het^3 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CH_2COOH , CH_2Het^4 und/oder =O substituiertes Pyrazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl,

Piperazinyl, Thiazolyl, Pyridinyl, Benzotriazolyl, Morpholiny, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl oder 1,3-Dihydro-isoindolyl,

5 Het⁴ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CH₂COOH, CH₂Het⁴ und/oder =O substituiertes Pyrazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Thiazolyl, Pyridinyl, Benzotriazolyl, Morpholiny, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl oder 1,3-Dihydro-isoindolyl

10 n 0, 1, 2, 3 oder 4
bedeuten.

X bedeutet ganz besonders bevorzugt 1,4-Phenylen, 2,5-Furan-diyl oder 2,5-Thiophen-diyl.

15 Q bedeutet vorzugsweise Alk oder NR(CR₂)_n, besonders bevorzugt NH, CH₂, CH₂CH₂, N(CH₃)CH₂, NHCH₂ oder NHCH₂CH₂.

20 L bedeutet vorzugsweise A, Ar¹ oder Het¹, wobei
Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, und/oder (CH₂)_nOR² substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

25 Het¹ einen ein- oder zweikernigen, ungesättigten aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder (CH₂)_nAr substituiert sein kann,

30 R² H, A oder Phenyl,
Ar Phenyl,
n 0, 1 oder 2
bedeuten.

35 L bedeutet besonders bevorzugt A, Ar¹ oder Het¹, wobei

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, und/oder $(CH_2)_nOR^2$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
5 Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder $(CH_2)_nAr$ substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Benzo[1,3] dioxolyl, 2,7a-Dihydro-benzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl oder Tetrazolyl,
10 R² H, A oder Phenyl,
Ar Phenyl,
n 0, 1 oder 2
bedeuten.

15 L bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, OA und/oder Phenoxy substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

oder

20 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder Phenyl substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl oder Tetrazolyl.

25 Ar¹ bedeutet bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl,

o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar¹ bedeutet weiterhin bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, NO₂, CN, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCOOA,

(CH₂)_nCOOAr, (CH₂)_mCOOHet, (CH₂)_nCON(R²)₂, (CH₂)_nCOR², (CH₂)_nN(R²)₂, (CH₂)_nSO_mA, (CH₂)_nSO_mAr, (CH₂)_nSO_mHet, (CH₂)_nC(R³)₂(CH₂)_nN(R²)₂, (CH₂)_nNR²SO_mR², (CH₂)_nSO_mNRR², (CH₂)_nNR²SO_mNRR², (CH₂)_nOR², O(CH₂)_pHet, NRCOR², NRSO_mR²,

(CH₂)_nSO_mN(R²)₂, O(CH₂)_pNR₂, O(CH₂)_nCR₂(CH₂)_nN(R²)₂, NR(CH₂)_nCR₂(CH₂)_nN(R²)₂, O(CH₂)_pNR²SO_mA, O(CH₂)_pNR²SO_mAr, O(CH₂)_pNR²SO_mNRR², O(CH₂)_pSO_mA, O(CH₂)_pSO_mAr und/oder O(CH₂)_nSO_mNRR² substituiertes Phenyl, Indanyl, Naphthyl oder Biphenyl,

wobei

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

m 0, 1 oder 2,

p 1, 2, 3 oder 4,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

R H, Methyl oder Ethyl,

R² H, A oder Phenyl

bedeuten.

5

Ar¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, und/oder (CH₂)_nOR² substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, wobei

10

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
oder

15

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

R H, Methyl oder Ethyl,

R² H, A oder Phenyl

bedeuten.

20

Ar bedeutet bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethyl-phenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl,

25

o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-

30

Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-

35

Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder
2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-
dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder
3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl,
5 p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-
bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-
6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-
Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 2,5-Dimethyl-4-
10 chlorphenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar bedeutet weiterhin vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-,
vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl,
15 Naphthyl oder Biphenyl substituiertes Phenyl, Indanyl, Naphthyl oder
Biphenyl.

Ar² bedeutet bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethyl-
phenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m-
oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder
20 p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl
o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlor-
phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl,
25 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-
oder 3,5-Dibromphenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-,
2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-
3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-
30 bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-
6-methoxyphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Het¹ bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2-
oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4-
35 oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder
5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-

Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Ungeachtet weiterer Substitutionen kann Het also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-

Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H-chinazolinyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl, 2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl, 2,3-Dihydro-benzimidazolyl, 1,3-Dihydroindol, 2-Oxo-1,3-dihydro-indol oder 2-Oxo-2,3-dihydro-benzimidazolyl.

5 Het¹ bedeutet weiterhin vorzugsweise einen einkernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder (CH₂)_nAr substituiert sein kann. Het¹ bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder (CH₂)_nAr substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, 15 Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Benzo[1,3] dioxolyl, 2,7a-Dihydro-benzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl oder Tetrazolyl.

20 Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, Indazolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-

Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl, 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl oder Dibenzofuranyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

- 5 Ungeachtet weiterer Substitutionen kann Het also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl; 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-20
benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-25
6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl, 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl, 3,4-Dihydro-2-oxo-1H-chinazolinyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl, 2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl, 2,3-Dihydro-benzimidazolyl, 1,3-Dihydroindol, 2-Oxo-1,3-dihydro-indol oder 2-Oxo-2,3-dihydro-30
benzimidazolyl.

Het bedeutet weiterhin vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar², (CR₂)_nHet² und/oder (CR₂)_nOR substituiert sein kann.

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Ar², (CR₂)_nHet² und/oder (CR₂)_nOR substituiertes
5 Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl,
Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder
Pyrazinyl.

Het² bedeutet vorzugsweise, z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach
10 durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes
Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl,
Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder
15 Pyrazinyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt
F oder Cl.

20 Die Indices haben folgende bevorzugte Bedeutungen

m 1, 2, 3 oder 4,
n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
p 1, 2, 3 oder 4.

25 Für die gesamte Erfindung gilt, dass sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. R, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

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

35 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ip ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

5

in Ia D fehlt, Alk oder OAlk bedeutet;

10

in Ib E fehlt, Alk oder OAlk bedeutet;

15

in Ic Q O, Alk oder NR(CR₂)_n bedeutet;

in Id Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet;

20

in Ie Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, NO₂, A, (CH₂)_nCOOA und/oder (CH₂)_nOR² substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl bedeutet;

30

in If Het¹ einen ein- oder zweikernigen ungesättigten aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder (CH₂)_nAr substituiert sein kann bedeutet;

35

in Ig Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder (CR₂)_nOR substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl bedeutet;

- in Ih R H, Methyl oder Ethyl
bedeutet;
- 5 in Ii R H bedeutet;
- in Ij Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
10 durch A, Ar², (CR₂)_nHet² und/oder (CR₂)_nOR substituiert sein
kann,
bedeutet;
- 15 in Ik Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
und/oder (CH₂)_nAr substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl,
Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl Benzo[1,3] dioxolyl,
2,7a-Dihydro-benzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl oder
20 Tetrazolyl bedeutet;
- in II Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Ar²,
(CR₂)_nHet² und/oder (CR₂)_nOR substituiertes Piperidinyl,
25 Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl,
Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl,
Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Benzo[1,3]dioxolyl oder
30 Pyrazinyl, bedeutet;
- in Im Het³ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
CH₂COOH, CH₂Het⁴ und/oder =O substituiertes Pyrazolyl,
35 Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Thiazolyl, Pyridinyl,
Benzotriazolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl,

Indazolyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl oder 1,3-Dihydro-isoindolyl bedeuten,

5 in In Het⁴ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, 10 Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl bedeutet,

15 in Io A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen, bedeutet;

20 in Ip Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, NO₂, A, (CH₂)_nCOOA, OAr und/oder OA, substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, bedeutet;

25 in Iq R¹ OH, Ar³, OA, NH₂, NHA, NA₂, NHAr, NAAr oder Het bedeutet;

R ¹	OH, OA, NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHAr, NA, Ar, Ar ³ oder Het,
D	fehlt, Alk oder OAlk,
E	fehlt, Alk oder OAlk,
30 Q	O, Alk, OCH ₂ oder NR(CR ₂) _n ,
Alk	unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
L	A, Ar ¹ oder Het ¹ ,
X	Alk, Ar-diyl oder Het-diyl,
35 R ²	H, A, Ar ³ (CR ₂) _n Ar oder (CR ₂) _n Het,

	Ar ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, NO ₂ , A, (CH ₂) _n COOA, CN, (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , (CH ₂) _n SO _m A, (CH ₂) _n CON(R ²) ₂ , und/oder (CH ₂) _n OR ² substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
5	Het ¹	einen ein- oder zweikernigen, ungesättigten, aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder (CH ₂) _n Ar substituiert sein kann,
10	R	H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder (CR ₂) _n OR substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
15	Ar ²	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, CN, A und/oder (CR ₂) _n OR substituiertes Phenyl,
	Ar ³	ein durch COA, OCR ₂ COOH, (CH ₂) _n CR ₂ COOH, (CH ₂) _n Het ³ , O(CH ₂) _p CONHHet ³ , (CH ₂) _n CONHHet ³ , CONROH, NHCO(CH ₂) _n Het ³ , COOHet ³ , (CH ₂) _n COOH, (CH ₂) _n COOA, CONH(CH ₂) _n Het ³ , S(O) _m A, Hal, COHet ³ , O(CH ₂) _p COHet ³ , O(CH ₂) _p COOH, O(CH ₂) _p COOA, OA oder CONHC(=NH)NH ₂ substituiertes Phenyl bedeutet,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar ² , (CR ₂) _n Het ² und/oder (CR ₂) _n OR substituiert sein kann,
25	Het ²	einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
30	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
35		

können,
 oder
 cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
 5 n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
 q 0 oder 1,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 bedeuten,
 wobei, falls q = 0 und R¹ = NH₂, NHA, NA₂, NHAr oder NAAr,
 10 dann D ≠ OAlk,

In Ir R¹ OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NHAr, NAAr, Ar³ oder Het,
 15 D fehlt, Alk oder OAlk,
 E fehlt, Alk oder OAlk,
 Q O, Alk, OCH₂ oder NH(CR₂)_n,
 Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4
 20 C-Atomen,
 L A, Ar¹ oder Het¹,
 X Alk, Ar-diyl oder Het-diyl,
 R² H, A, (CR₂)_nAr oder (CR₂)_nHet,
 Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 25 durch Hal, NO₂, A, (CH₂)_nCOOA, CN, (CH₂)_nN(R²)₂,
 (CH₂)_nSO_mA, (CH₂)_nCON(R²)₂, und/oder (CH₂)_nOR²
 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
 Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
 30 und/oder (CH₂)_nAr substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
 Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl,
 Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Benzo[1,3]
 dioxolyl, 2,7a-Dihydro-benzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl
 oder Tetrazolyl,
 35 R H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4,
 5 oder 6 C-Atomen,

	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
5	Het	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Ar^2 , $(CR_2)_nHet^2$ und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl,
10		Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Benzo[1,3]dioxolyl oder Pyrazinyl,
	Ar^2	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, CN, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl,
15	Het^2	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl,
20		Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl bedeuten,
	Het^3	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CH_2COOH , CH_2Het^4 und/oder =O substituiertes Pyrazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Thiazolyl, Pyridinyl, Benzotriazolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl oder 1,3-Dihydro-isoindolyl bedeuten,
25		
30	Het^4	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl,
35		Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl bedeuten,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
können,
oder
5 cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
q 0 oder 1,
Hal F, Cl, Br oder I,
10 bedeuten,
wobei, falls q = 0 und $R^1 = NH_2, NHA, NA_2, NHAr$ oder $NAAr$,
dann $D \neq OAlk$,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren, Tautomere, Salze und
15 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

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

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden,
30 so dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem
man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III
35 umsetzt.

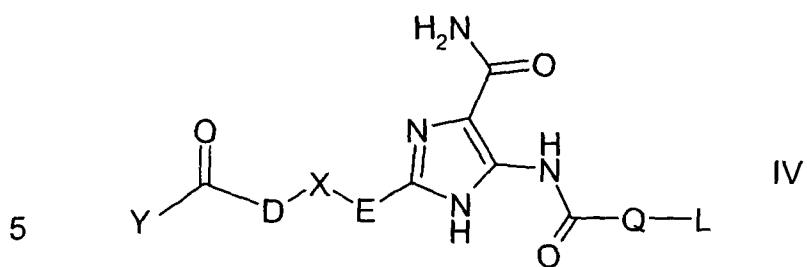
Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

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

- 20 Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

25 Die Edukte sind im Allgemeinen auch kommerziell erhältlich.

- 30 Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man in einer Verbindung der Formel I einen Rest R¹ in einen anderen Rest umwandelt, indem man z.B. ein Carbonsäurederivat der Formel IV



worin D, X, E, Q und L die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y vorzugsweise OH, Cl, Br, I oder eine freie oder eine 10 reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, mit einem Aminderivat zu einem Amid umsetzt.

Y ist vorzugsweise OH oder ein aktiverter Ester, ein Imidazolid oder 15 Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, wie z.B. eines Carbodiimids wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid 20 ("DCCI"), 1,1'-Carbonyl-diimidazol oder N-3-Dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimid ("DAPEI"), ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin.

25 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

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

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 35

-30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

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

Besonders bevorzugt ist Acetonitril, Dichlormethan und/oder DMF.

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer end-gültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vor-gehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, lässt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, dass man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkali-metallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und

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

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze

Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. 5 Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N- 10 Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin 15 sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, 20 z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. 25 Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

30 Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was 35 jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, dass man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base lässt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditions-salze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.

Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

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

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfasst die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen

zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

- 5 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, dass unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem 10 Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst 15 eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.
- 20 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 25 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargestellt werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg 30 einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro 35 Dosiseinheit enthalten, dargestellt werden. Bevorzugte Dosierungs-einheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie

oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

5

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

20 An die orale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen

20

können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeiten; essbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen

25

dargereicht werden.

30 So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem essbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

35

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

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

Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepresst wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate 5 aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengussformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpresst. Die erfindungsgemäßen 10 Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpresst werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer 15 Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymer- material und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diese Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unter- schiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

20 Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so dass eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wässrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung 25 eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht- toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, 30 Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

35 Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung

lässt sich auch so herstellen, dass die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

- 5 Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.
- 10 Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.
- 15 Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungs moleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden.
- 20 Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbau baren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines
- 25 Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.
- 30 An die transdermale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargebracht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)
- 35 allgemein beschrieben.

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

5

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

10

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

20

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

25

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

30

An die nasale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.

35

Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder

Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen
Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

- 5 An die Verabreichung durch Inhalation angepasste pharmazeutische
Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels
verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit
Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.
- 10 An die vaginale Verabreichung angepasste pharmazeutische
Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten,
Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.
- 15 Zu den an die parenterale Verabreichung angepassten pharmazeutischen
Formulierungen gehören wässrige und nichtwässrige sterile Injektions-
lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die
die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wässrige und nichtwässrige
20 sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten
können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfach-
dosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht
und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
25 dass nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für
Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig
hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen
Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.
- 30 Es versteht sich, dass die Formulierungen neben den obigen besonders
erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf
die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen
35 Geschmacksstoffe enthalten.

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

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

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

- einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate 5 Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen 10 Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Bevorzugt aber nicht ausschließlich werden die Arzneimittel der Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert. Eine Kombination der 15 Formel I und Arzneimitteln der Tabelle I kann auch mit Verbindungen der Formel VI kombiniert werden.

Tabelle 1.

20	Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid	Lomustin
		Busulfan	Procarbazin
		Ifosfamid	Altretamin
		Melphalan	Estramustinphosphat
		Hexamethylmelamin	Mechlorethamin
		Thiotepa	Streptozocin
		Chlorambucil	Temozolomid
		Dacarbazin	Semustin
		Carmustin	
25	Platinmittel	Cisplatin	Carboplatin
		Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
		Spiroplatin	Lobaplatin (Aetema)
		Carboxyphthalatoplatinum	Satraplatin (Johnson Matthey)
		Tetraplatin	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
		Ornithoplatin	SM-11355 (Sumitomo)
		Iproplatin	AP-5280 (Access)
30	Antimetabolite	Azacytidin	Tomudex
		Gemcitabin	Trimetrexate
		Capecitabin	Deoxycyformycin

5		5-Fluoruracil	Fludarabin
		Floxuridin	Pentostatin
		2-Chlordesoxyadenosin	Raltitrexed
		6-Mercaptopurin	Hydroxyharnstoff
		6-Thioguanin	Decitabin (SuperGen)
		Cytarabin	Clofarabin (Bioenvision)
		2-Fluordesoxycytidin	Irofulven (MGI Pharmra)
		Methotrexat	DMDC (Hoffmann-La Roche)
		Idatrexate	Ethynylcytidin (Taiho)
10	Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin	Rubitecan (SuperGen)
		Epirubicin	Exatecanmesylat (Daiichi)
		Etoposid	Quinamed (ChemGenex)
		Teniposid oder	Gimatecan (Sigma- Tau)
		Mitoxantron	Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)
		Irinotecan (CPT-11)	TAS-103 (Taiho)
		7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin	Elsamitruclin (Spectrum)
		Topotecan	J-107088 (Merck & Co)
		Dexrazoxanet (TopoTarget)	BNP-1350 (BioNumerik)
		Pixantron (Novuspharrna)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
15		Rebeccamycin-Analogon (Exelixis)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
		BBR-3576 (Novuspharrna)	
20	Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D)	Amonafid
		Doxorubicin (Adriamycin)	Azonafid
		Deoxyrubicin	Anthrapyrazol
		Valrubicin	Oxantrazol
		Daunorubicin (Daunomycin)	Losoxantron
		Epirubicin	Bleomycinsulfat (Blenoxan)
		Therarubicin	Bleomycinsäure
		Idarubicin	Bleomycin A
		Rubidazon	Bleomycin B
		Plicamycinp	Mitomycin C
25		Porfiromycin	MEN-10755 (Menarini)
		Cyanomorpholinodoxorubicin	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
		Mitoxantron (Novantron)	
30			
35	Antimitotische Mittel	Paclitaxel	SB 408075
		Docetaxel	(GlaxoSmithKline)
		Colchicin	E7010 (Abbott)

5	Vinblastin Vincristin Vinorelbine Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)	
20	Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrazol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
25	Thymidylatsynthese-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
30	DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotretoicid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanine (Paligent)
35	Farnesyltransferase-Inhibitoren	Argabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly)

		MS-209 (Schering AG)	Biricodar-Dicitrat (Vertex)
	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
5	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
10	TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
15	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
20	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
25	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
30	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisnen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin
35			

	Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)	
5			
10	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
15	Tyrosinkinase- Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
20			
25			
30	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A- Inhibitor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cyclisches- AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA- Synthese-Inhibitor, Dong- A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International) N-Acetylcystein
35			

	Stimulans, Bavarian Nordic)	(Reduktionsmittel, Zambon)
5	GCS-IOO (gal3- Antagonist, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase- Inhibitor, Progen) Tesmilifen (Histamin- Antagonist, YM BioSciences)	R-Flurbiprofen (NF- kappaB-Inhibitor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D- Rezeptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA- Antagonist, TransMolecular) Eflorenithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology) Minodronsäure
10	Histamin (Histamin-H2- Rezeptor- Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH- Inhibitor, Ribapharm)	(Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
15	Cilengitid (Integrin- Antagonist, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1- Antagonist, Sanofi- Synthelabo)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar) Rituximab (CD20- Antikörper, Genentech) Gemtuzumab (CD33- Antikörper, Wyeth Ayerst)
20	CCI-779 (mTOR-Kinase- Inhibitor, Wyeth) Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese- Verstärker, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan- Oralspülung, Endo)
25	CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways) AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer) WX-UK1 (Plasminogenaktivator- Inhibitor, Wilex)	Triacetyluridin (Uridin- Prodrug, Wellstat) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) TransMID-107™
30	PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Proteasom- Inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-Zell- Stimulans, SR Pharma)	(Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (Apoptose- Förderer, Procyon) Doranidazol (Apoptose- Förderer, Pola) CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
35	TLK-286 (Glutathion-S- Transferase-Inhibitor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor- Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibitor,	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose-

5		Novartis) Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
		Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazine Carmustin
			Lomustin Procarbazine Altretamine Estramustinphosphat Mechlorethamine Streptozocin Temozolomid Semustin
		Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ornithoplatin Iproplatin
			Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
25	Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluorodesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethylnucleoside (Taiho)
35			

	Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharrna) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
5			
10			
15	Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycin Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
20			
25			
30			
35			

	Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbine Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner- Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
5			
10			
15			
20	Aromatase- Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrazol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
25	Thymidylatsyntha se-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
30	DNA- Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
35	Farnesyltransfера se-Inhibitoren	Argabin (NuOncology Labs) Isonafarnib (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)

	Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
5	Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
10	Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
15	TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
20	Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
25	Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
30	Immunmodulatoren	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomира) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomира) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

	Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproa t Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
5			
10			
15	Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
20	Tyrosinkinase- Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
25			
30			
35	Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A- Inhibitor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease- Stimulans, Alfacell)

	AMP-Agonist, Ribapharm)	Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A)
5	Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis)	Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International)
	CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical)	N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)
	P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)
	CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)
10	GCS-IOO (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)	Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
	G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton)	131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
15	PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)	Minodronäsure
	Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)	(Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
	Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)	Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
20	Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
	Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)	Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)
	SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)
25	CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
	Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)
	CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
30	AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
	WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
	PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
35	Bortezomib (Proteasom-	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
		CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)

	Inhibitor, Millennium) SRL-172 (T-Zell- Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S- Transferase-Inhibitor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor- Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC- Inhibitor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC- Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose- Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose- Förderer, Salmedix) Ceftazidim (Apoptose- Förderer, ChemGenex)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA) Apomin (Apoptose- Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose- Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose- Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose- Förderer, Pharmacia)
5		
10		
15		

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I mit den mit bekannten
20 Antikrebsmitteln kombiniert:
Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden:
Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoid-
rezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-
25 Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-
Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenese-
hemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur
gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen
30 Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind
in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).
„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bin-
dung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar
unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptor-
35 modulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen,

LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazone und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Serteneft, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcitol, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Imrosulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin,

5 Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

10 Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesinsulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

15 Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexohydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-5
ocfostat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-10
4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-15
(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere 20
monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 25
6,069,134).

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen 30
Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

Der Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen 35
Systems, des Magens, des Kehlkopft und/oder der Lunge.

- 60 -

5

Der Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeichel-drüsenkrebs, Ovarialkarzinom, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

10

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

15

20

25

30

35

Unter einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung ein zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch

5 Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem antiproliferativen Mittel. Geeignete antiproliferative Mittel umfassen die in Tabelle 1 bereitgestellten.

10 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung“: Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rt-Werte werden per HPLC mit erwähnten Laufmitteln bestimmt.

15 Massenspektrometrie (MS): EI (Electronenstoß-Ionisation) M^+
20 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry)
($M+H$)⁺

25

Methode LC/MS:

Solvent A: Wasser + 0,1 % TFA

Solvent B: Acetonitril + 0,1 % TFA

30 Flow: 2,4 ml/min

Gradient: 0,0 min 4 % B

2,6 min 100 % B

Säule: Chromolith® Speed ROD RP-18e 50-4, 6 mm

35

Methode HPLC:

- 62 -

Solvent A: Wasser + 0,1 % TFA

Solvent B: Acetonitril + 0,08 % TFA

Flow: 1,5 ml/min

Gradient: 0,0 - 0,5 min 100 % A

5 0,5 - 3,5 min auf 100 % B

3,5 - 4,5 min 100 % B

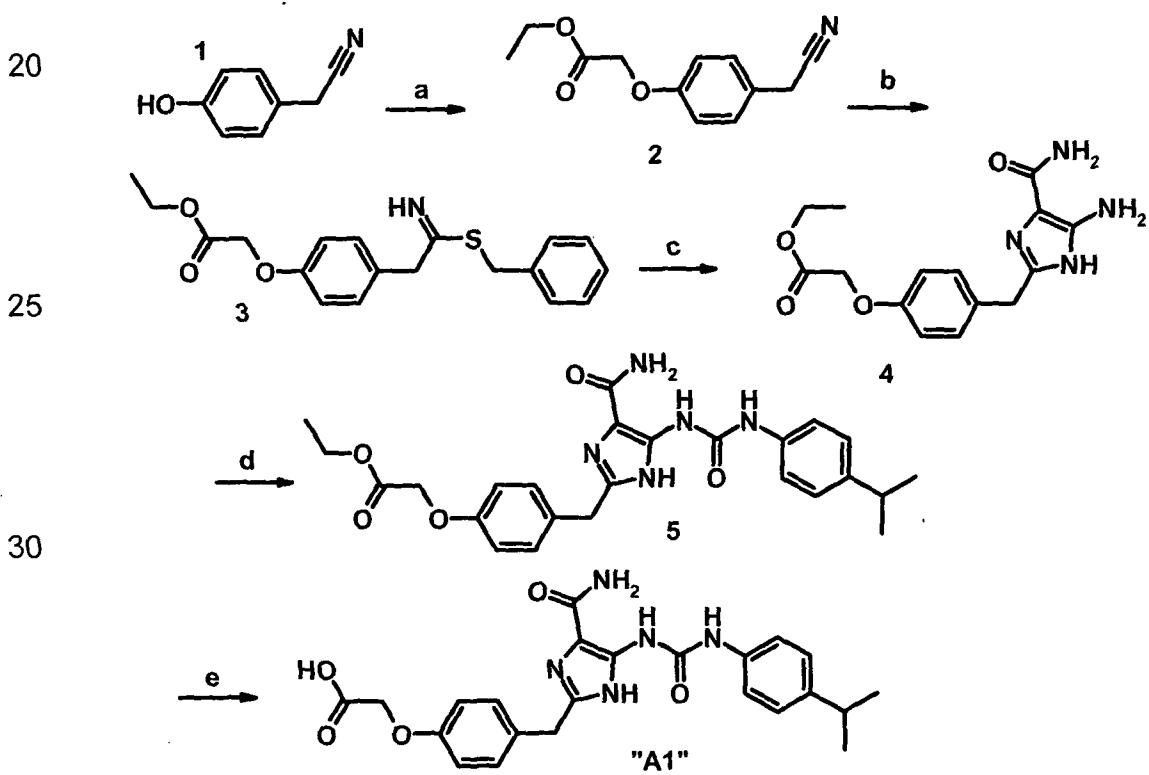
4,5 - 4,6 min auf 100 % A

4,6 - 5,0 min 1000 % A

10 Säule: Si-ROD® UM9423/100, 3 mm

Beispiel 1

15 Die Synthese von (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema



5 a. Verbindung 1 (13 g, 97.6 mmol) wird in Acetonitril (150 mL) vorgelegt, Kaliumcarbonat (16.2 g, 117 mmol), Natriumiodid (1.5 g, 9.8 mmol) und Bromessigsäureethylester (11.9 ml, 107.4 mmol) werden bei RT zugefügt.

10 Die bräunliche Suspension wird für 6 h am Rückfluss gekocht und dann bei RT 18 h weitergerührt. Es entsteht eine gelbliche Lösung mit farblosem Niederschlag. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, wobei sich der Niederschlag löst, und die wässrige Phase 2 mal mit DCM extrahiert.

15 10 Die vereinigten organischen Phasen werden 2 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Trocknen des entstandenen Niederschlags erhält man 21.2 g (96.7 mmol, 99%) der Verbindung 2, die ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

15 b. Verbindung 2 (3.7 g, 17 mmol) und 2 ml Benzylmercaptan (17 mmol) werden in 50 ml absolutem Ether vorgelegt und auf 10 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur leitet man über 30 Minuten vorsichtig Chlorwasserstoffgas durch die Lösung. Der Ansatz wird auf RT erwärmt und 16 h weitergerührt. Dann filtriert man den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit Diethylether. So isoliert man 5.8 g (3.5 mmol, 21%) des gewünschten Produktes 3 als farblosen Feststoff.

25 c. Verbindung 3 (1 g, 2.6 mmol), 2-Cyan-acetamid (261 mg, 2.6 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (221 mg, 2.6 mmol) werden in einem Mikrowellengefäß in 20 ml absolutem THF gemischt, das Gefäß wird verschlossen und in einem Mikrowellengerät für 10 Min auf 100 °C erhitzt.

30 30 Es entsteht ein farbloser Feststoff, den man absitzen lässt. Die überstehende Lösung wird vorsichtig abgenommen, der Niederschlag in neuem absolutem THF aufgeschlämmt, wieder absitzen lassen und die überstehende Lösung entfernt. Dieser Vorgang wird ein weiteres Mal wiederholt. Der Niederschlag wird erst an der Luft und dann im Vakuum

getrocknet. Man erhält 702 mg (1.8 mmol, 69 %) der Verbindung 4 als farblosen Feststoff.

5 d. Verbindung 4 (200 mg, 0.6 mmol) wird in Pyridin (5 ml) gelöst. Nun werden 129 μ L (0.8 mmol) p-Isopropyl Isocyanat zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt. Man engt am Rotationsverdampfer ein und erhält aus dem braunen Rückstand mithilfe der präparativen HPLC die aufgereinigte Verbindung 5 als braunen Feststoff

10 (41 mg, 0.07 mmol, 12 %).

e. Verbindung 5 (150 mg, 0.3 mmol) wird in einem Mikrowellengefäß in 4 ml Dioxan gelöst und mit 0.6 ml 1 N NaOH versetzt. Man erhitzt für 10 Min in der Mikrowelle auf 100°C. Man lässt auf RT abkühlen, säuert mit Salzsäure an, verteilt das Rohprodukt zwischen Wasser und Essigester. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird an der präparativen HPLC weiter aufgereinigt. Man erhält Produkt "A1" (6 mg, 4%) als farblosen Feststoff; $[\text{M}+\text{H}^+]$ 452.19; Rt HPLC 2.61 [min].

25 Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$	HPLC (RT in min) Methode
30 "A2"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure	422.18	2.61

5			
10	"A3" 4-{5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid	436.19	2.73
15	¹ H-NMR (MeOD): δ [ppm] = 0.95 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 4.16 (2, 2H), 7.12 (bd, J = 7 Hz, 2H), 7.35 (bd, J = 7 Hz, 2H), 7.41 (bd, J = 7Hz, 2 H), 8.01 (bd, J = 7Hz, 2H)		
20	"A4" 4-[4-Carbamoyl-5-(3-hexyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-benzoic acid	388.19	2.47
25	"A5" 4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-benzoic acid	394.14	2.41
30	"A6" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid	414.09	2.49
35	"A7" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid	408.16	2.53
	"A8" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid	428.1	2.65
	"A9" 4-{5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid	452.19	2.65
	"A10" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carboxylic acid	438.09	2.57

- 66 -

	"A11"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	398.14	2.51
5	"A12"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	412.15	2.6
10	"A13"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	418.08	2.48
15	"A14"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	398.14	2.41
20	"A15"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure	448.12	2.61
	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 4.10 (bs, 2H), 7.07 (bm, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.64 (bs, 4H), 7.88 (bm, 2H), 9.06 (bs, 1H), 9.69 (bs, 1H), 11.45 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H)			
25	"A16"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure	408.16	2.33
30	"A17"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure	466.11	2.62
	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 7.12 - 7.60 (bm, 2H), 7.61 – 7.89 (bm, 4H), 7.92 – 8.27 (bm, 4H), 9.00 & 9.73 (bs & bs, 1H), 10.44 & 11.03 (bs & bs, 1H), 12.63 (bs, 1H), 13.02 (bs, 1H)			
	"A19"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-benzoësäure	394.14	2.69
	"A20"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure	448.12	2.71

- 67 -

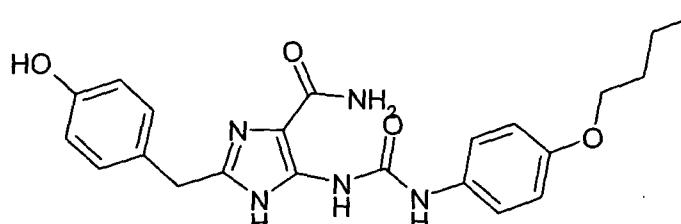
5			
10	"A21" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure	414.09	2.62
15	"A22" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure	414.09	2.61
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.44 (s, 2H), 7.08 (bs, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.11 (bs, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.42 (s, 1H)			
20	"A23" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure	422.18	2.72
25	"A24" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure	408.16	2.57
30	"A25" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3,5-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure	408.16	2.65
35	"A26" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure 	398.14	2.27
	"A27" 5-[4-Carbamoyl-5-(3-phenethyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure	398.14	2.31
	"A28" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-diethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	426.17	2.45

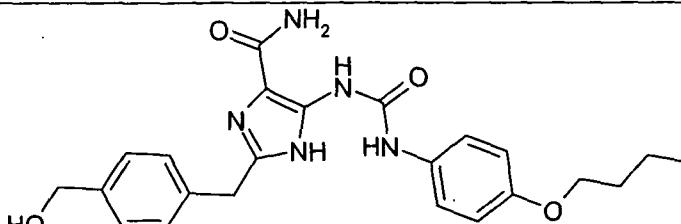
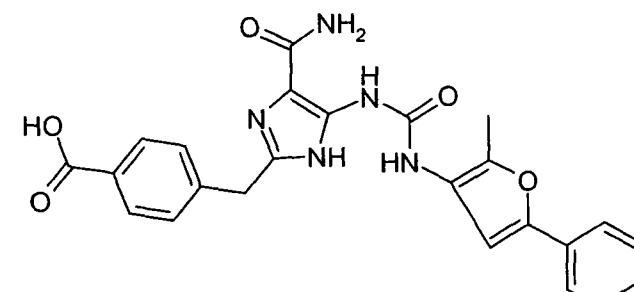
	1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure		
5	"A29" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	472.06	2.66
10	"A30" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	404.07	2.46
15	"A31" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	412.15	2.27
20	"A32" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	412.15	2.37
25	"A33" 5-[4-Carbamoyl-5-(3-naphthalin-2-yl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure	420.12	2.52
30	"A34" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	456.09	2.57
35	"A35" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure	472.06	2.61
	"A36" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure		
	"A37" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure	478.13	2.56
	"A38" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-	478.13	2.57

	ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure		
5	"A39" (4-{5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl- 1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure	466.2	2.71
10	"A40" {4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol- 2-ylmethyl]-phenoxy}-essigsäure	424.15	2.39
15	"A41" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]- 1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure	444.1	2.47
20	"A42" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]- 1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure	438.17	2.51
25	"A43" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-pentyl-phenyl)-ureido]- 1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure	480.22	2.8
30	"A44" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl- phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- phenoxy)-essigsäure	496.12	2.59
35	"A45" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-phenoxy-phenyl)- ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure	502.16	2.63
	"A46" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-phenyl)-ureido]- 1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	414.11	2.47
	"A47" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-chlor-phenyl)-ureido]- 1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	430.08	2.58
	"A48" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-dimethyl-phenyl)- ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	424.15	2.41
	"A49" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-trifluormethyl-phenyl)- ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	464.11	2.66
	"A50" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)- ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	464.11	2.68
	"A51" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)- ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	438.17	2.7
	"A52" (4-{5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl- 1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	452.19	2.82

	1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure		
5	"A53" {4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-yl]-phenoxy}-essigsäure	410.14	2.53
10	"A54" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	424.15	2.65
15	"A55" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure	482.1	2.6
20	"A56" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure	478.13	2.6
25	"A57" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure	452.19	2.73
30	"A58" {4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethoxy]-phenyl}-essigsäure	424.15	2.55
35	"A59" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure	444.1	2.63
	"A60" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure	438.17	2.57
	"A61" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure	438.17	2.65
	"A62" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure	458.12	2.66
	"A63" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure	470.16	2.53
	"A64" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-	496.12	2.73

	phenyl)-essigsäure		
5	"A65" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	454.07	2.61
10	"A66" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	454.07	2.61
15	"A67" 5-[4-Carbamoyl-5-(3-o-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-thiophen-2-carbonsäure	400.1	2.38
20	"A68" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	428.13	2.63
25	"A69" 5-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-thiophen-2-carbonsäure	400.1	2.43
30	"A70" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	420.05	2.53
35	"A71" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	414.12	2.48
	"A72" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	414.12	2.54
	"A73" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	418.09	2.49
	"A74" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	434.06	2.49
	"A75" 5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure	472.06	2.64
	"A92" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-isopropyl-phenyl)-	422.18	2.51

	ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure		
5	"A93" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure	464.11	2.61
10	"A95" 5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-hydroxy-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amide	424.19	2.6
15			
20	"A96" 2-(4-Nitro-benzyl)-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	449.11	2.81
25	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 4.16 (bs, 2H), 7.06 (bs, 1H), 7.15 (bs, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.66 (bm, 4H), 8.18 (bm, 2H), 9.72 (bs, 1H), 10.42 (bs, 1H), 12.47 (bs, 1H)		
30	"A97" aus "A96" durch Reduktion mit Fe-Pulver/NH ₄ Cl: 2-(4-Amino-benzyl)-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	419.14	2.39
35	"A98" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure-methylester	462.13	2.76
	"A99" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure-methylester	478.13	2.77
	"A100" aus 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-butoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure-methylester durch Reduktion mit DIBALH: 5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-hydroxymethyl-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	438.21	2.61

5			
10	"A101" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-methyl-5-phenyl-furan-3-yl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid 	460.15	2.61
15	"A102" 4-[4-Carbamoyl-5-(3-thiophen-2-yl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-benzoic acid 	386.08	2.27

20

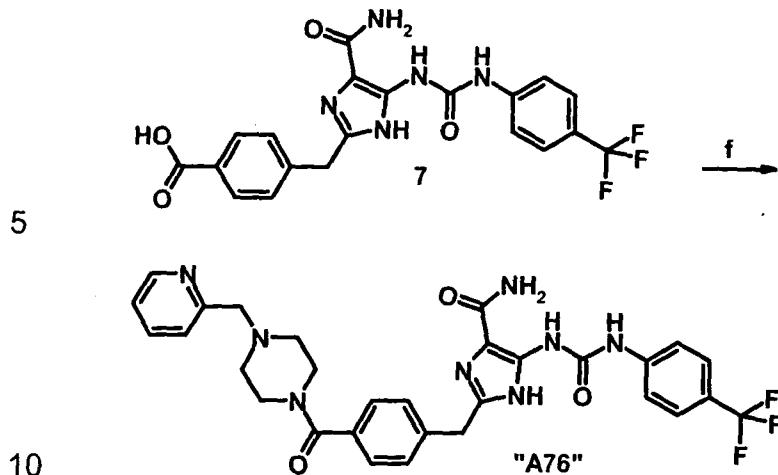
Beispiel 2

Die Synthese von 2-[4-(4-Pyridin-2-ylmethyl-piperazin-1-carbonyl)-benzyl]-
25 5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
("A76") erfolgt analog nachstehendem Schema

30

35

- 74 -



f. Verbindung 7 (100 mg, 0.2 mmol) wird in 10 ml DMF und 0.1 ml DIPEA gelöst. Nun werden EDCI (64 mg, 0.3 mmol) und HOBT (60.4 mg, 0.4 mmol) zugegeben und dann mit 1-(2-Pyridylmethyl)-piperazin (44 mg, 0.2 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wird 16 h bei RT gerührt. Dann werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und aus dem Rückstand mittels präparativer HPLC das gewünschte Produkt "A76" als gelber Feststoff isoliert (57 mg, 39%).

15

20

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

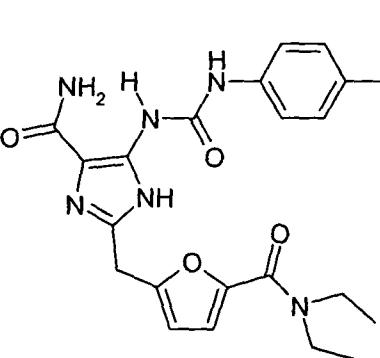
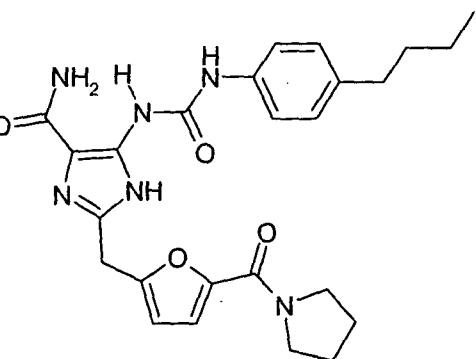
25

30

35

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	ESI $[M+H]^+$	HPLC (RT in min) Methode
"A77"	<p>5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-cyclohexylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>	507.26	3.01

- 75 -

"A78"	<p>5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-diethylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p> 	481.25	2.9
"A79"	<p>2-[5-(Butyl-methyl-carbamoyl)-furan-2-ylmethyl]-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>	495.26	2.99
"A80"	<p>5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-dibutylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>	537.31	3.23
"A81"	<p>5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(pyrrolidin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p> 	479.23	2.85
"A82"	<p>5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-((5R,6S)-2,6-dimethyl-morpholin-4-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>	523.26	2.88

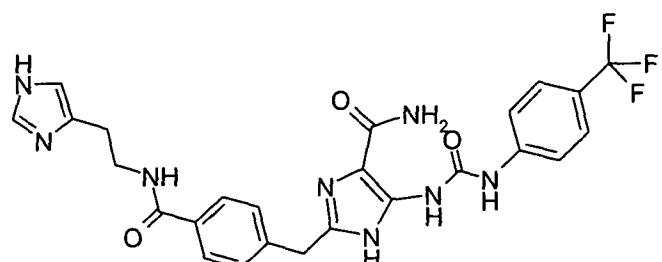
- 76 -

5			
10	"A83" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(morpholin-4-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	495.23	2.78
15	"A84" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(methyl-phenyl-carbamoyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid 	515.23	2.98
20	"A85" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	508.26	2.58
25	"A86" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(4-phenyl-piperazin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	570.28	2.91

- 77 -

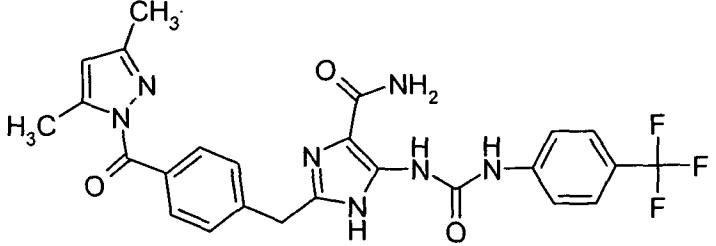
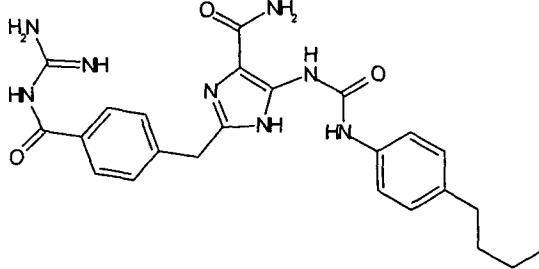
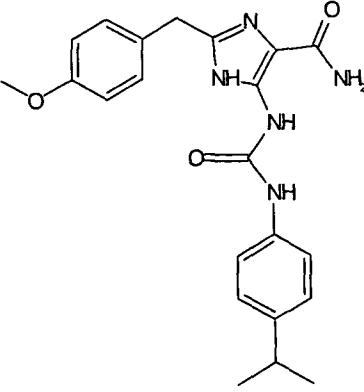
5			
10	"A87" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(4-methyl-piperidin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid 		
15		507.26	3.02
20			
25	"A88" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(piperidin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid 	493.25	2.94
30	"A89" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-cyclopropylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid 	465.22	2.79
35	"A90" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(methyl-propyl-carbamoyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid 	481.25	2.91
35	"A91" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperidin-1-carbonyl]-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid 	537.27	2.73

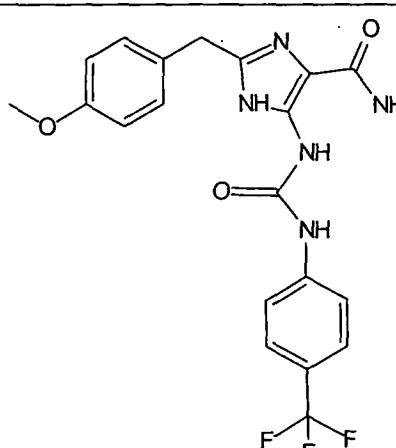
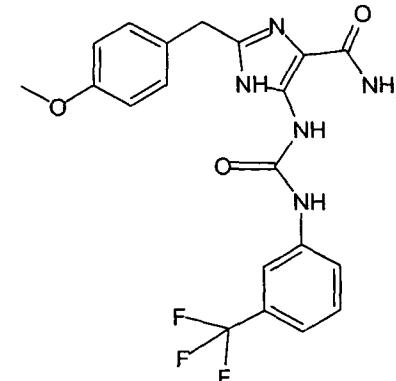
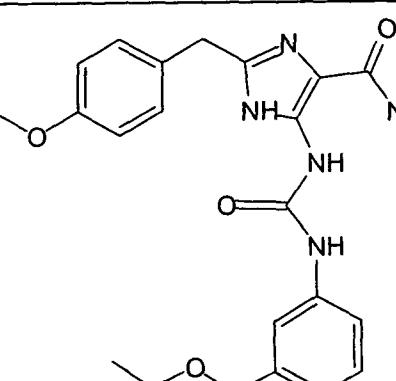
	"A94" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[4-(morpholin-4-carbonyl)-benzyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	505.25	2.75
5	"A103" 2-{4-[2-(1H-Imidazol-4-yl)-ethylcarbamoyl]-benzyl}-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	10 541.18	

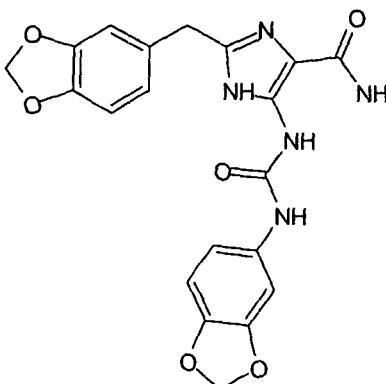
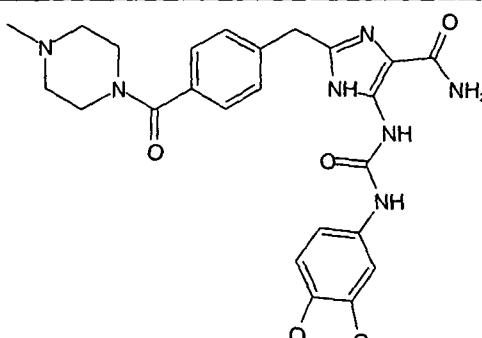
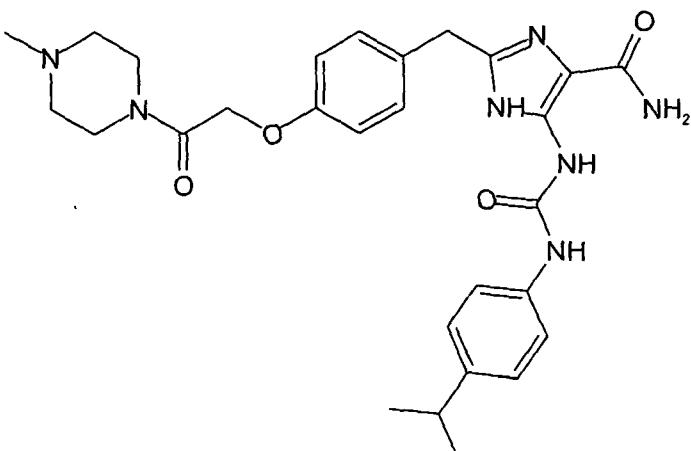


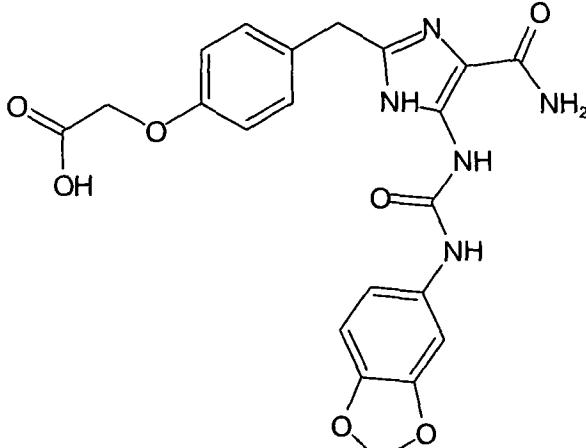
15 Die nachfolgenden Verbindungen können mit dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden. Vorzugsweise werden sie nach den Synthesemethoden aus Beispiel 1 und 2 der vorgenannten Verbindungen hergestellt:

Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur	ESI [M+H] ⁺	HPLC (RT in min) Methode
20 25 30 35	"B1" 2-(4-Acetyl-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid	446	

5	"B2"		526	
10		<p>2-[4-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-carbonyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid</p>		
15	"B3"		478	
20		<p>5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(4-guanidinocarbonyl-benzyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid</p>		
25	"B4"		408	2.76
30		<p>5-[3-(4-Isopropyl-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid</p>		

"B5"		434	2.73
5	<p>2-(4-Methoxy-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxylic carbonsäure amid</p>		
"B6"		434	2.72
20	<p>2-(4-Methoxy-benzyl)-5-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid</p>		
"B7"		438	2.65
30	<p>2-(4-methoxybenzyl)-5-[3-(4-methoxyphenyl)ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid</p>		
35			

	3-{3-[5-Carbamoyl-2-(4-methoxy-benzyl)-3H-imidazol-4-yl]-ureido}- benzoesäure ester			
5	"B8"		424	2.43
10		2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-5-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ureido)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid		
15	"B9"		507	2.10
20		5-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-ureido)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-benzyl]-1H-imidazol-4- carboxylic acid amid		
25	"B10"		535	2.44
30				
35				

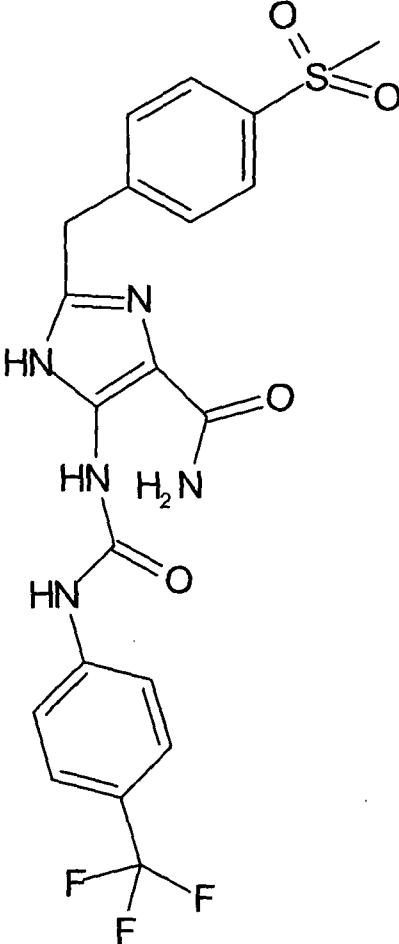
	5-[3-(4-Isopropyl-phenyl)-ureido]-2-{4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzyl}-1H-imidazol-4 carbonsäure amid		
5	"B11"		
10		454	2.29
15	{4-[5-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-ureido)-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl]-phenoxy}-essigsäure		

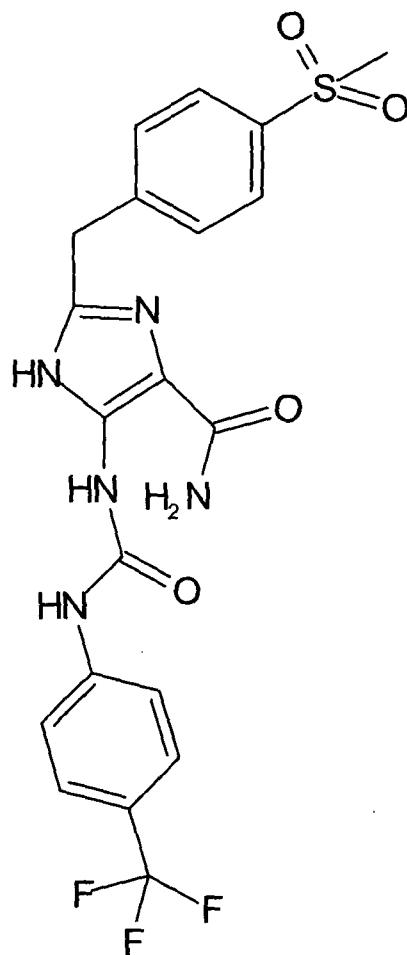
20

25

30

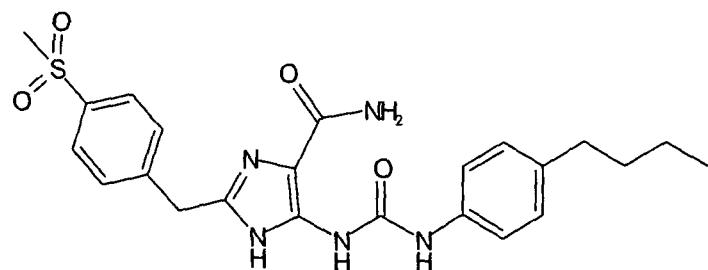
35

"B12"			
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			



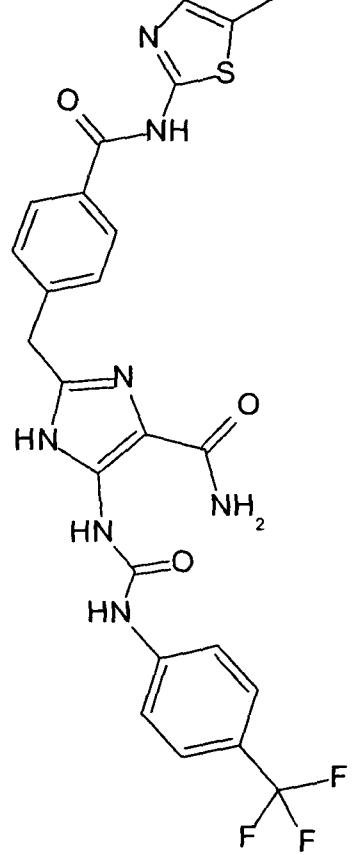
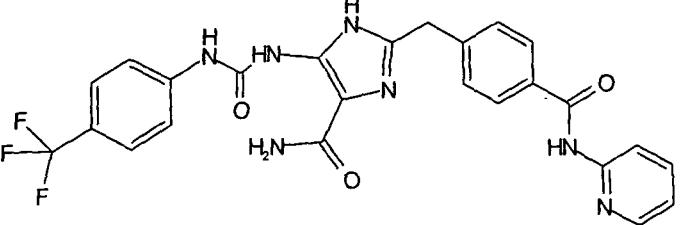
482

2-(4-Methansulfonyl-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure amid

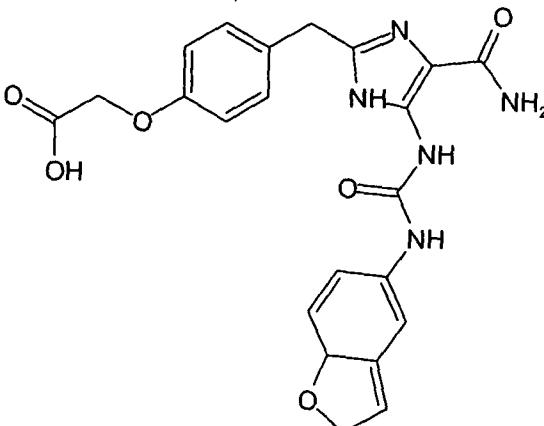
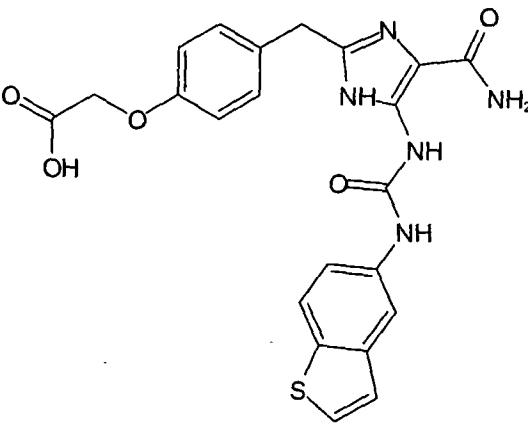


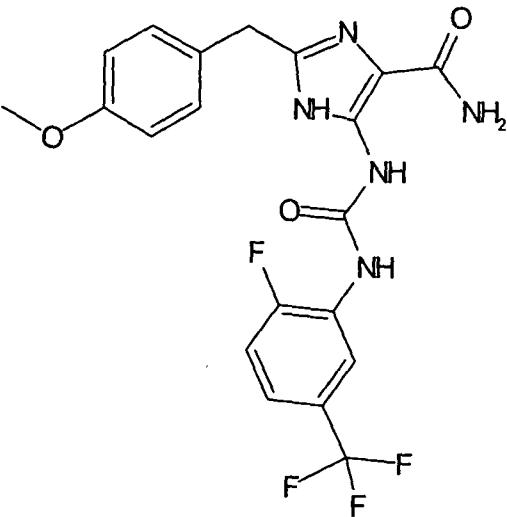
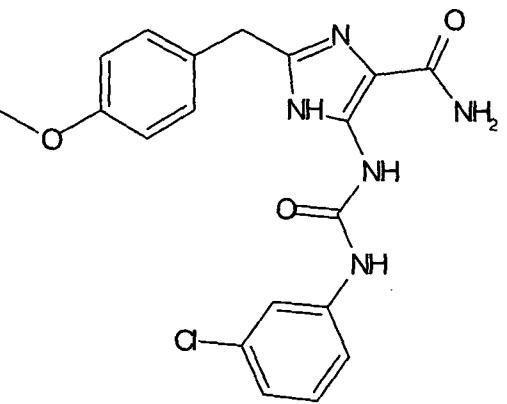
471

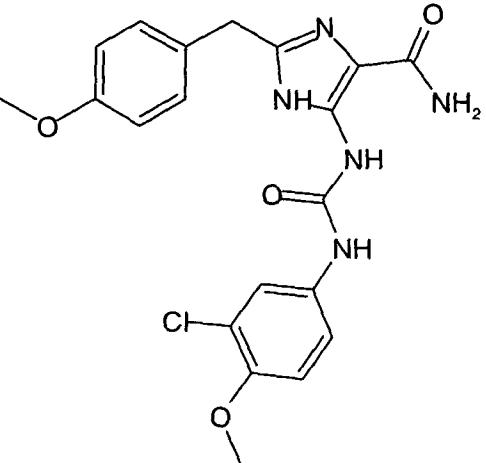
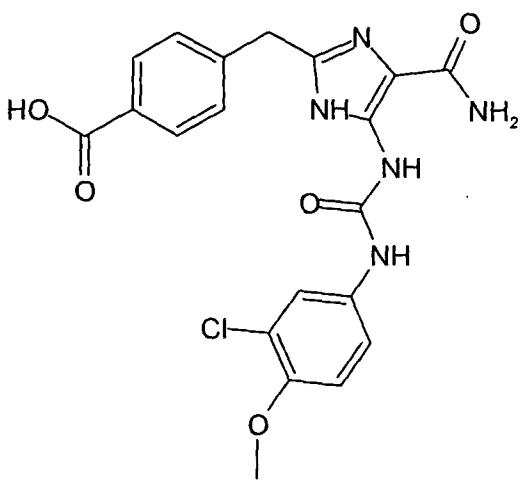
5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(4-methansulfonyl-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid

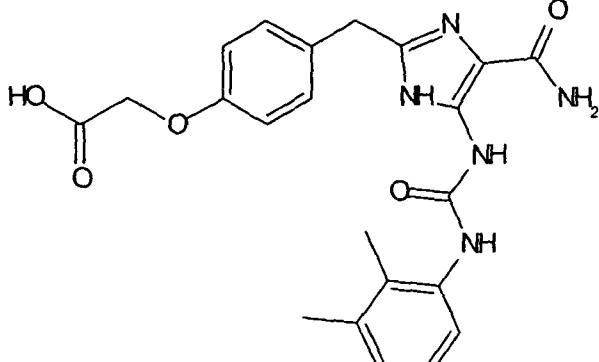
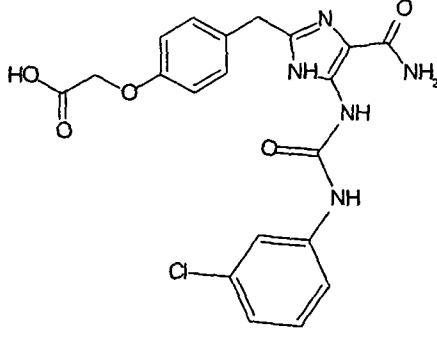
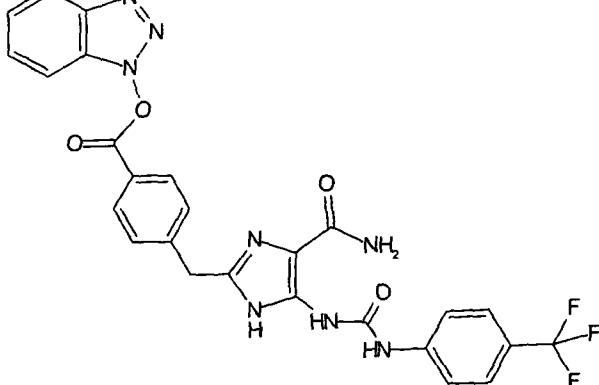
"B14"	 <p>545</p>		
20	2-[4-(5-Methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-		
4- carbonsäure amid			
"B15"	 <p>524</p>		
30	2-[4-(Pyridin-2-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-		
carbonsäure amid			

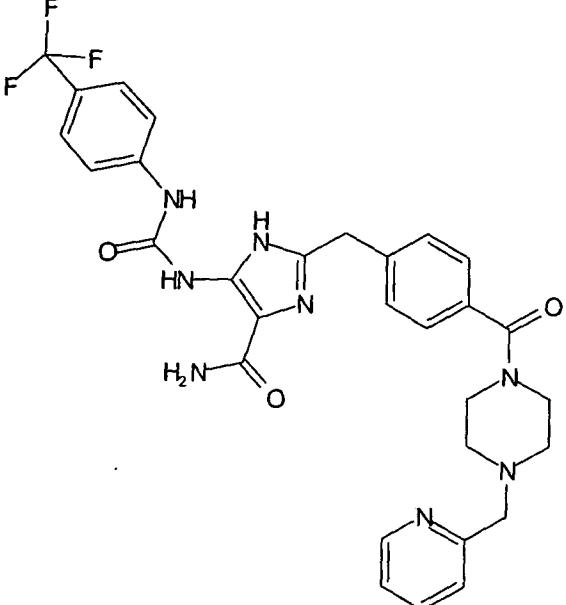
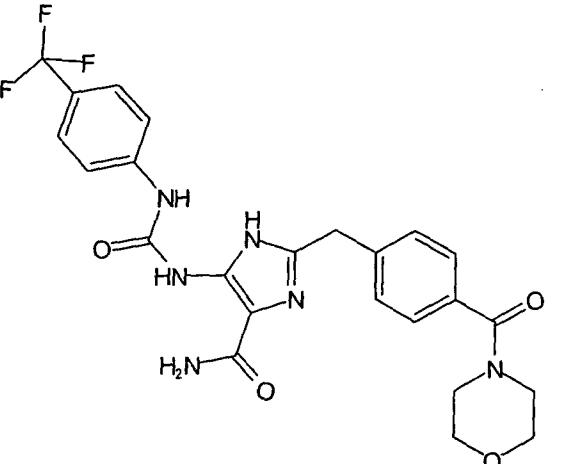
	"B16"			
5				
10		[3-(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoylamino)-5-methyl-pyrazol-1-yl]-essigsäure	586	2.62
15	"B17"		530	
20		2-(4-Iodo-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure amid		
25	"B18"		455	
30		5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-methylsulfonyl-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid		

"B19"		452	2.24
5	<p>(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,7a-dihydro-benzofuran-5-yl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>		
10			
15		466	2.46
20			
25	<p>{4-[5-(3-Benzo[b]thiophen-5-yl-ureido)-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl]-phenoxy}-essigsäure</p>		
30			

"B21"		452	2.76
5	<p>5-[3-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid</p>		
10			
15			
"B22"		401	2.64
20			
25	<p>5-[3-(3-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid</p>		
30			

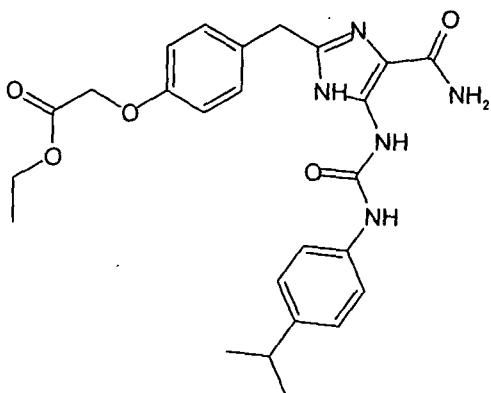
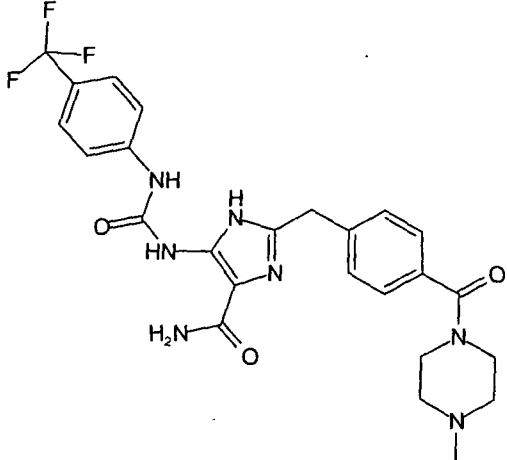
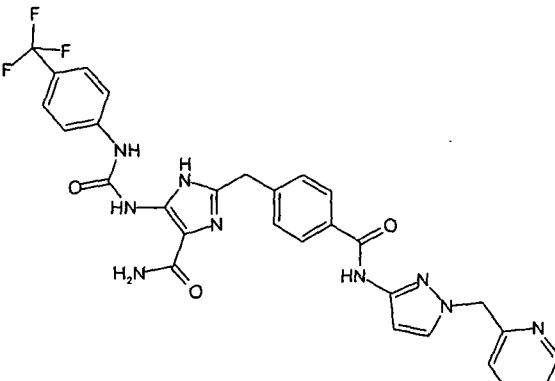
"B23"		5	431	2.56
10	5-[3-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid			
15		15	445	2.43
20	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid			
25				
30				

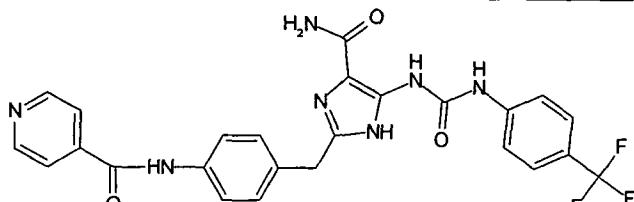
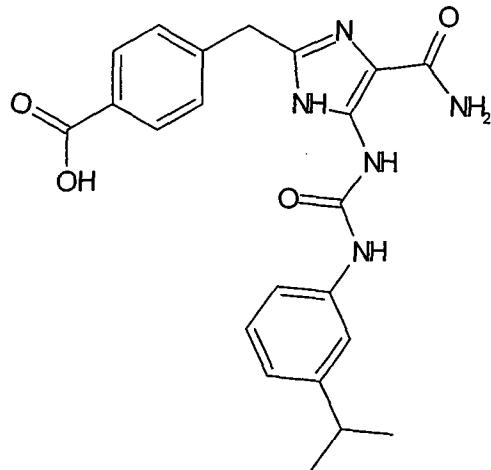
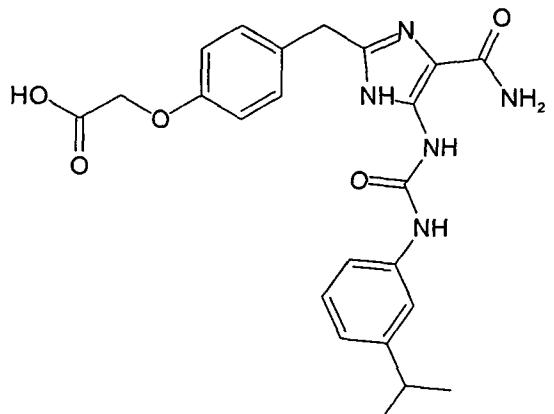
"B25"		438	2.39
10	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,3-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure		
"B26"		445	2.46
20	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure		
"B27"		565	
35	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid benzotriazol-1-yl ester		

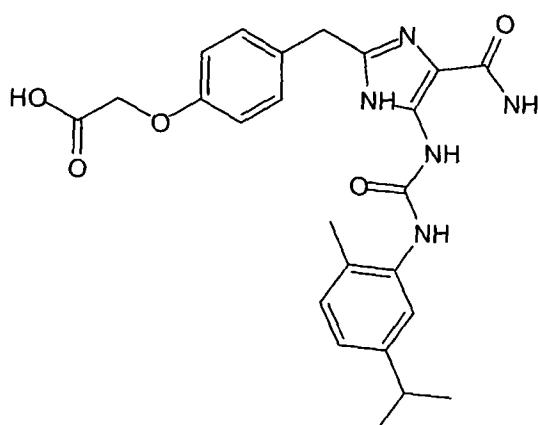
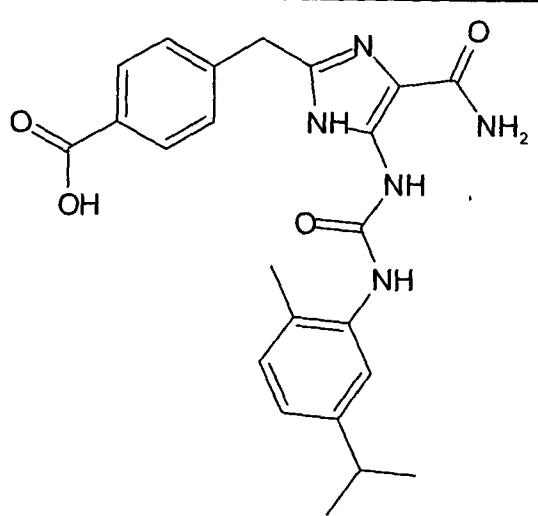
"B28"		608	2.45
"B29"		517	2.55

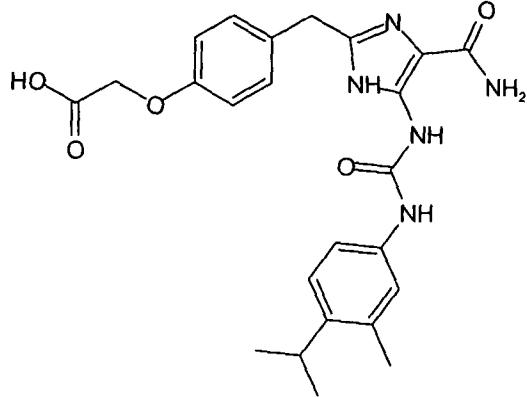
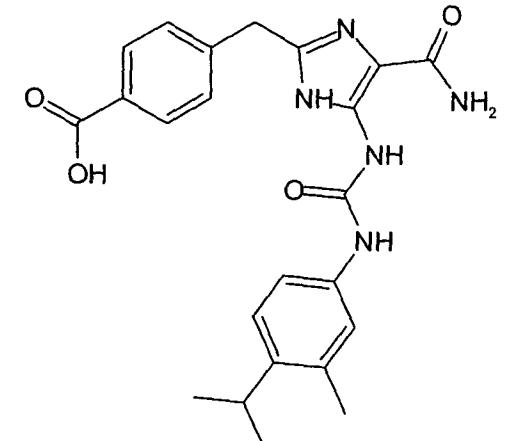
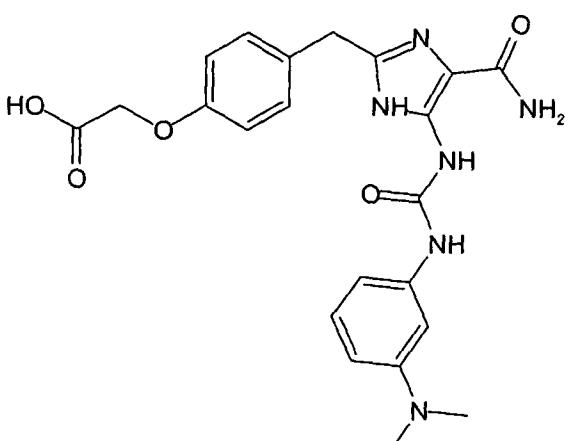
"B30"		538	2.45
5	<p>2-{4-[(Pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-benzyl}-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure amid</p>		
15		436	2.61
20	<p>4-{5-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure</p>		
25		412	2.47
30	<p>4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure</p>		

5	"B33"	<p>4-(4-Carbamoyl-5-[3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl)- benzoësäure</p>	429	2.57
10	"B34"	<p>2-[4-(2-Pyridin-3-yl-acetyl-amino)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure amid</p>	538	2.51
15	"B35"	<p>2-[4-(2-1H-Imidazol-4-yl-acetyl-amino)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure amid</p>	527	2.49

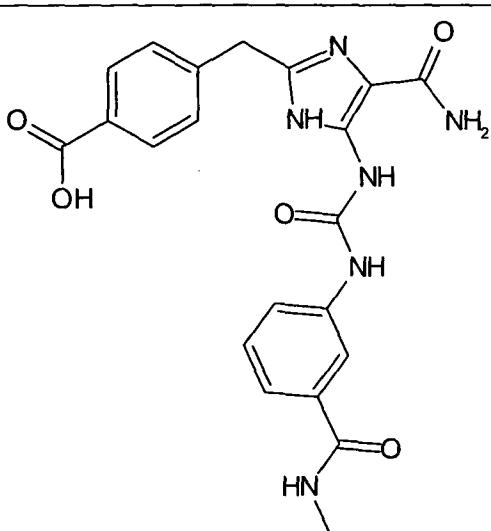
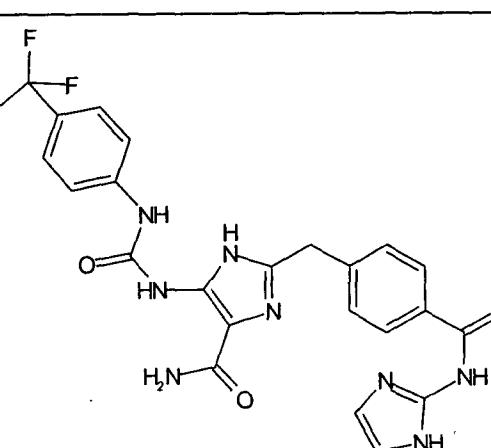
	"B36"			
5			481	2,81
10		(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure ethyl ester		
15	"B37"		531	2.40
20				
25		2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure amid		
30	"B38"		605	2.51
35				

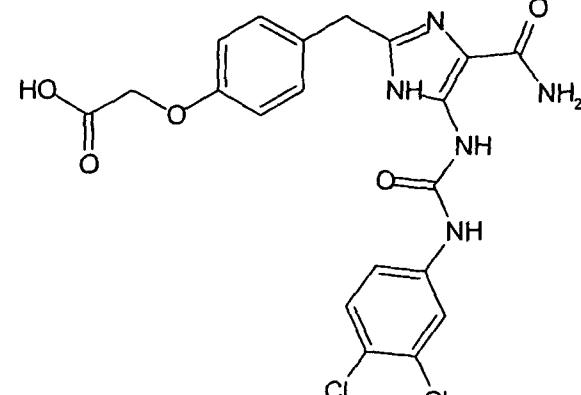
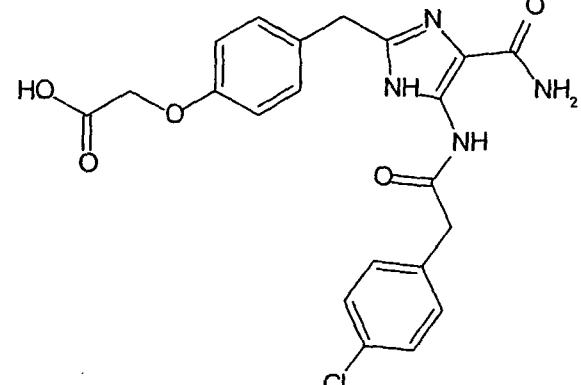
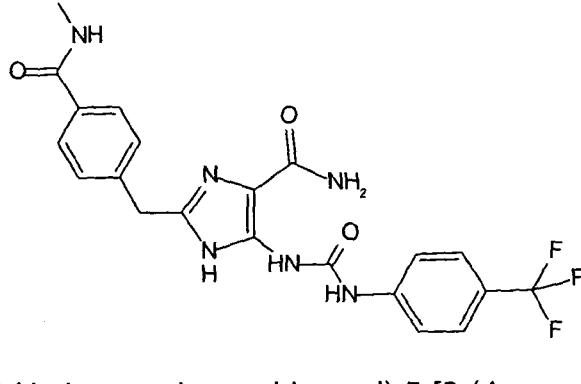
5	2-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid			
10	"B39"	 <p>N-(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenyl)-isonicotinamid</p>	524	2.45
15	"B40"	 <p>4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid</p>	422	2.59
25	"B41"	 <p>4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid</p>	452	2.59
35				

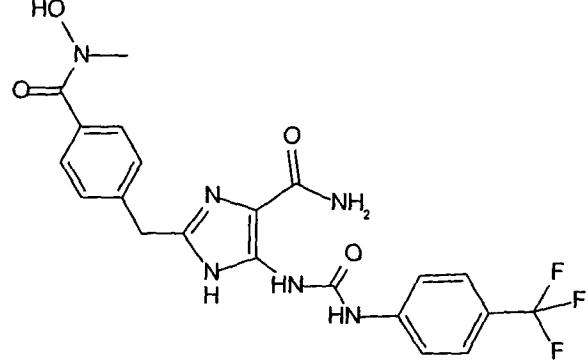
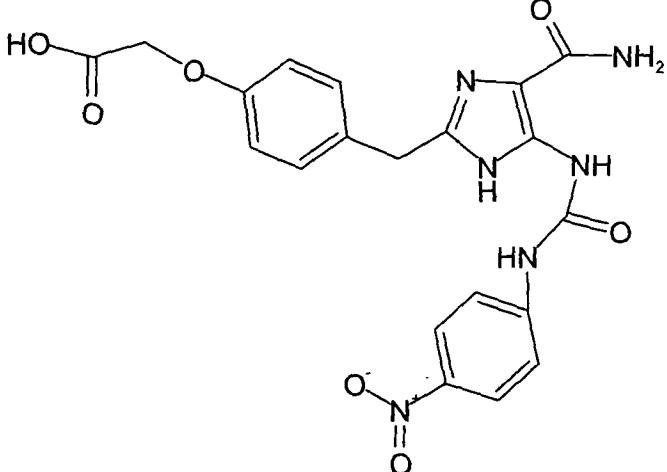
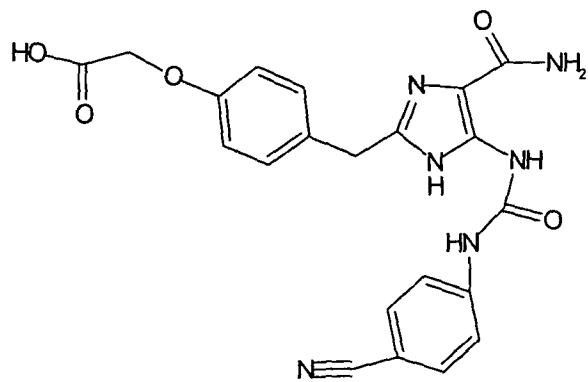
	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure			
5	"B42"		467	2.61
10				
15		(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(5-isopropyl-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure		
20	"B43"		436	2.61
25				
30		4-{4-Carbamoyl-5-[3-(5-isopropyl-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure		

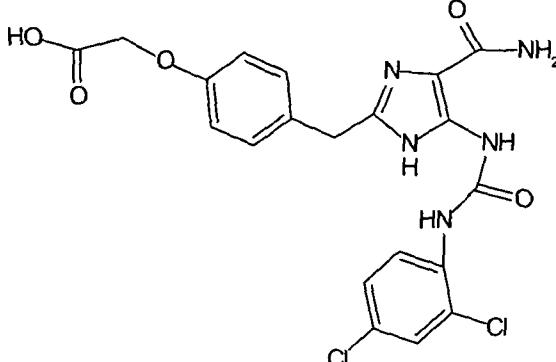
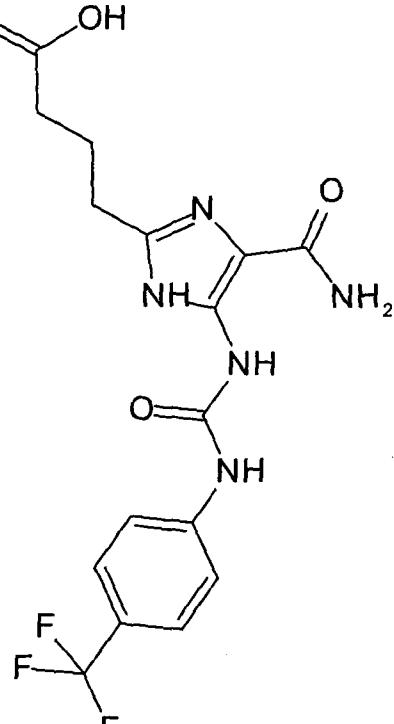
"B44"		467	2.61
5			
10	<p>(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>		
"B45"		436	2.65
15			
20			
25	<p>4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure</p>		
"B46"		453	1.98
30			
35			

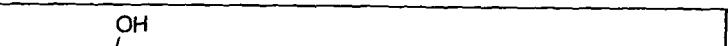
	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure		
5	"B47"		423
10			1.99
15		4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoic acid	
20	"B48"		467
25			2.09
30		(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure	

"B49"		437	2.09
5	<p>4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid</p>		
10			
15			
"B50"		513	2.49
20			
25	<p>2-[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxylic acid</p>		

"B51"		5	479	2.59
10	<p>(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3,4-dichloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>			
"B52"		15	444	2.39
25	<p>(4-{4-Carbamoyl-5-[2-(4-chloro-phenyl)-acetyl-amino]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>			
"B53"		30	463	2.42
35	<p>2-(4-Hydroxycarbamoyl-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-</p>			

	carbonsäure amid		
5	 <p>2-[4-(Hydroxy-methyl-carbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure amid</p>	477	2.48
10			
15	 <p>(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-nitro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>	455	2.65
20			
25			
30	 <p>(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-cyano-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>	435	2.04
35			

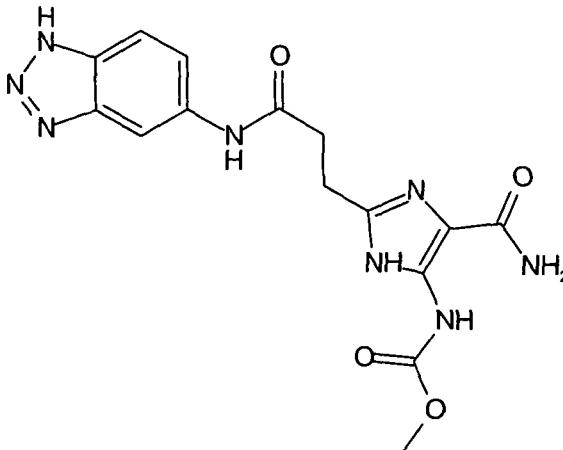
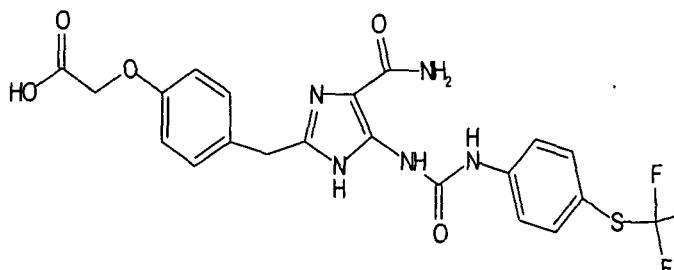
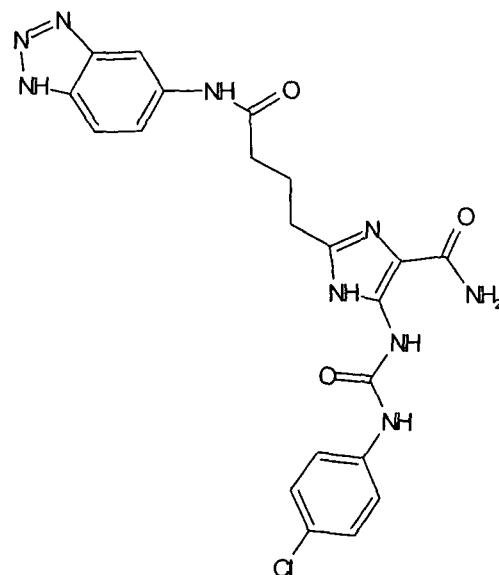
	1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure		
5	<p>"B57"</p>  <p>(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>	479	3.02
10			
15	<p>"B58"</p>  <p>4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-buttersäure</p>	400	2.35
20			
25			
30			

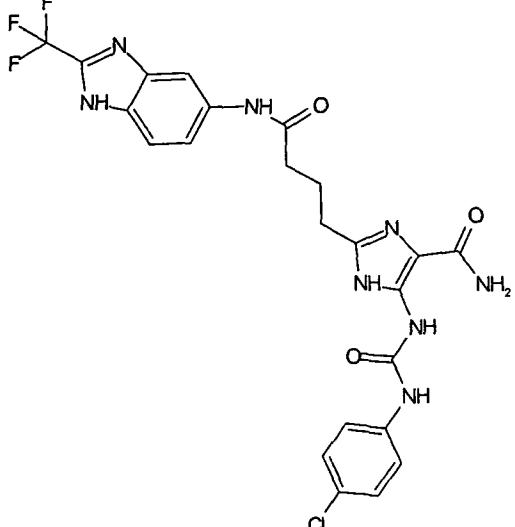
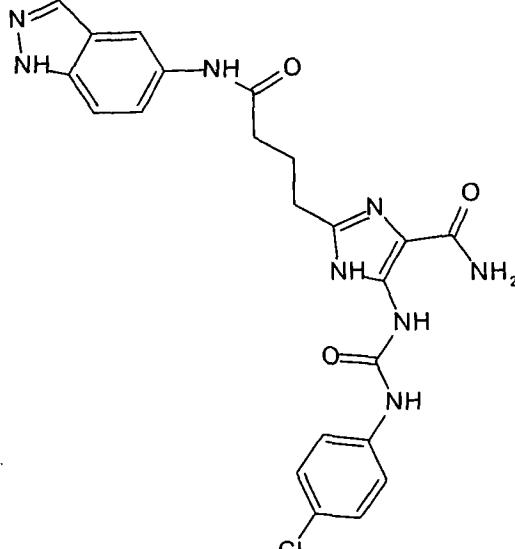
"B59"		5	453	2.17
"B60"		10	386	2.68

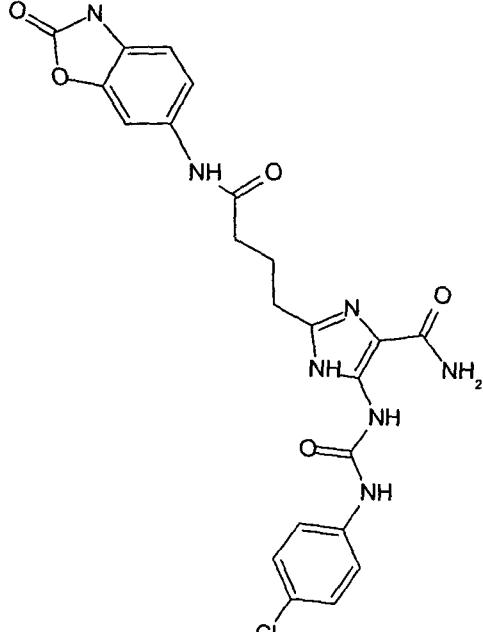
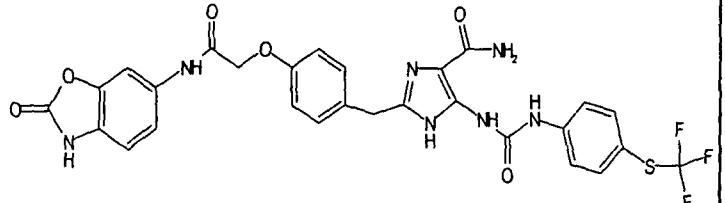
30

35

"B61"		5	10	15	387	2.16
"B62"		15	20	25	502	2.70

"B63"		5	373	2.19
10				
	<p>{2-[2-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-ethyl]-5-carbamoyl-3H-imidazol-4-yl}-carbaminsäure methyl ester</p>			
15		20	510	3.06
20	<p>(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethylsulfonyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure</p>			
25		30	483	2.53
30				
35				

	2-[3-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure			
5	"B66"		550	2.71
10				
15				
20	"B67"		482	2.55
25				
30				
35				

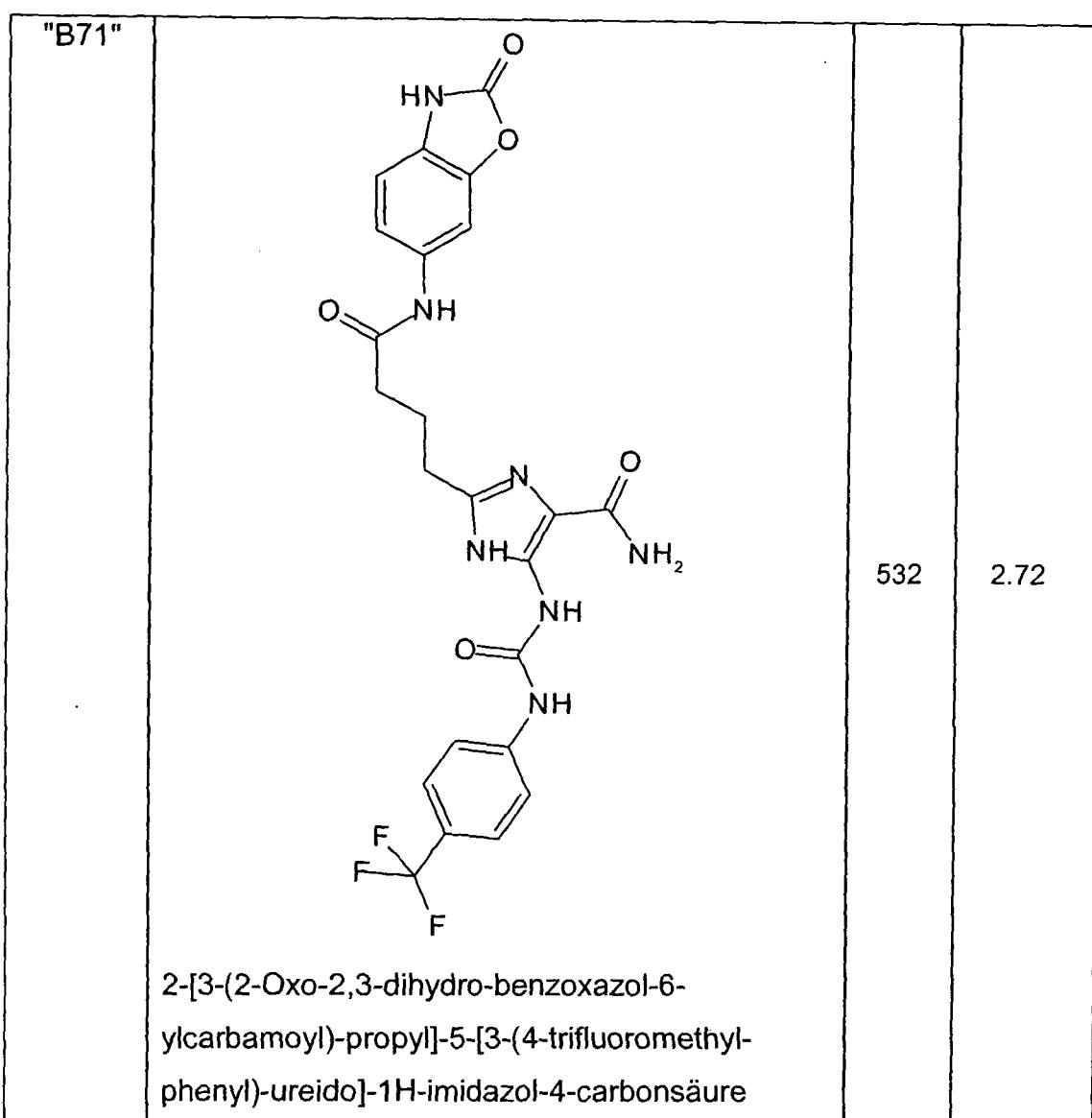
"B68"		499	2.57
15	5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-propyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure		
"B69"		643	3.08

"B70"		516	2.70
-------	--	-----	------

25

30

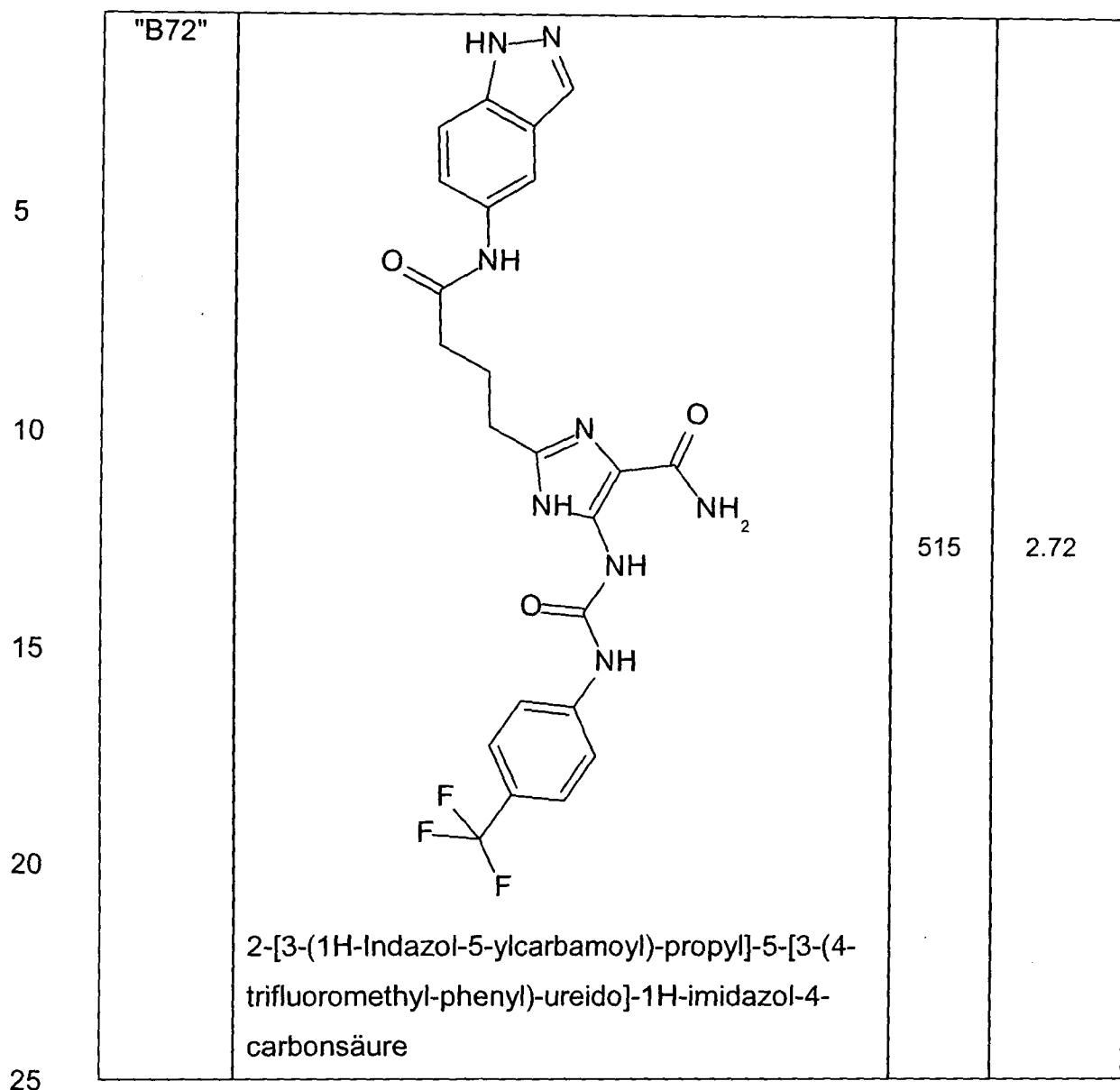
35

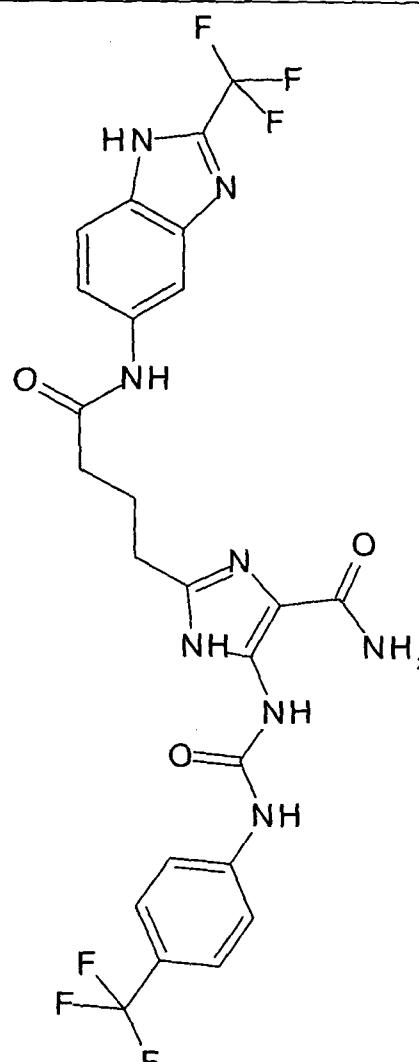


25

30

35

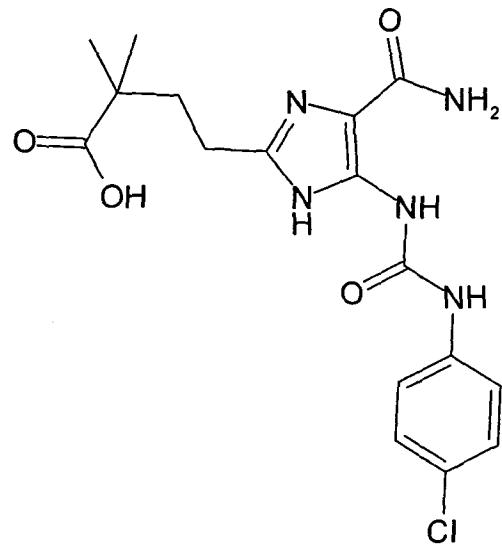
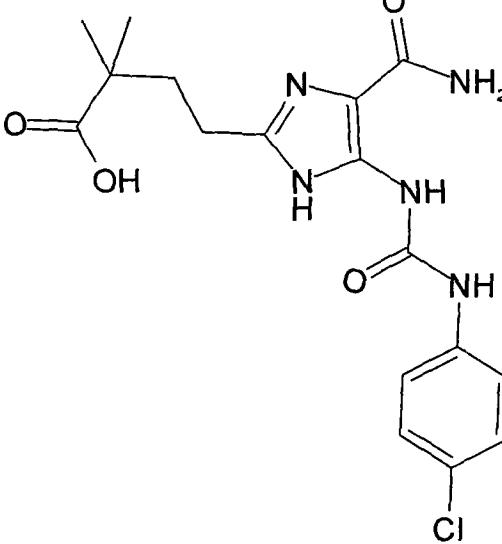


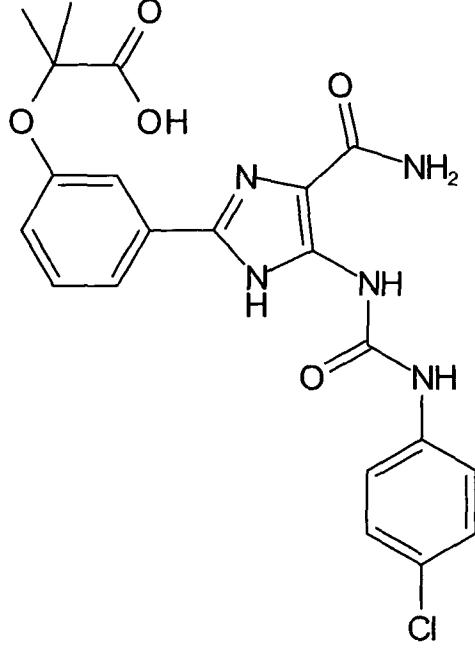
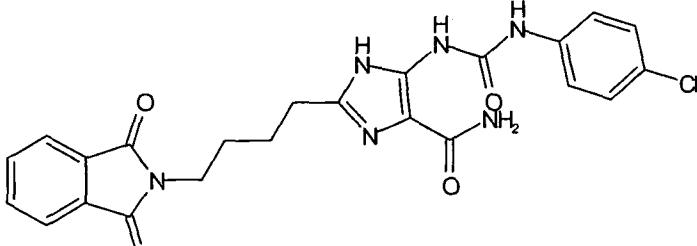
"B73"		583	2.87
5			
10			
15			
20			
25	2-[3-(2-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxylic acid		

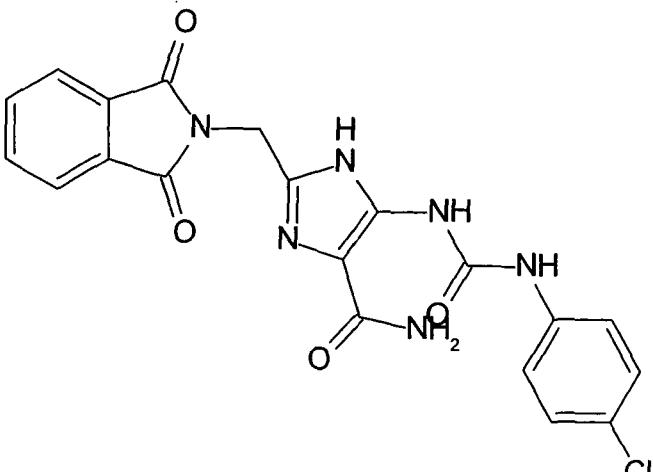
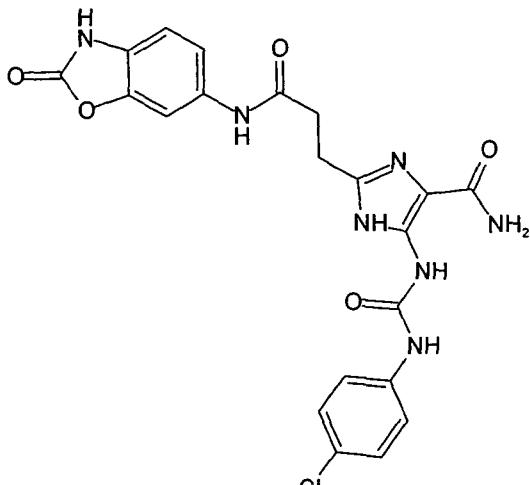
30

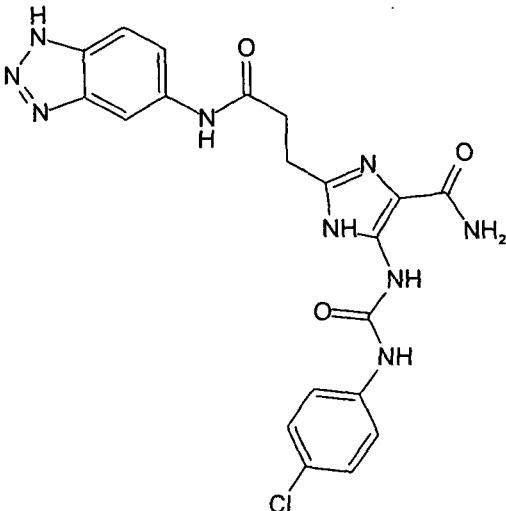
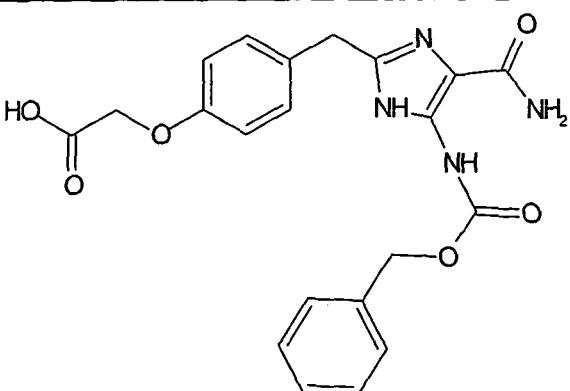
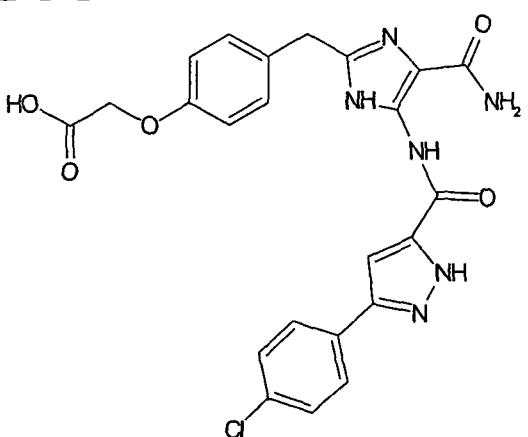
35

- 111 -

"B74"		5	518	2.74
10	<p>2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-ethyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure</p>	15		
"B75"		20	395	2.75
25				
30	<p>4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-2,2-dimethyl-buttersäure</p>			

"B76"		459	3.17
15	<p>2-(3-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionsäure</p>		
"B77"		482	3.04
20			
25	<p>5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>		

"B78"		5	10	15	20	25	30
	5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	440	3.08				
"B79"		20	25	30			
	5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid	485	2.60				

"B80"		469	2.58	
5	<p>2-[2-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-ethyl]-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>			
15	"B81"		425	2.59
20	<p>[4-(5-Benzyl-oxycarbonyl-amino-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-phenoxy]-essigsäure</p>			
25	"B82"		496	2.85
30	<p>[4-(5-Chloro-2-oxo-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-phenoxy]-essigsäure</p>			
35				

	[4-(4-Carbamoyl-5-{[5-(4-chloro-phenyl)-2H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-1H-imidazol-2-ylmethyl)-phenoxy]- essigsäure		
--	---	--	--

5

10

15

20

25

30

35

Pharmakologische Daten

Autotaxin-Inhibierung (Enzym Test)

5 Tabelle 1

Verbindung Nr.	IC50
"A2"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A8"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A11"	A
"A12"	A
"A15"	A
"A27"	A
"A30"	A
"A31"	A
"A38"	A
"A1"	A
"A39"	A
"A40"	A
"A41"	A
"A42"	A
"A43"	A
"A49"	A
"A50"	A
"A51"	A
"A54"	A
"A55"	A
"A56"	A
"A57"	A

	"A60"	A
	"A61"	A
	"A62"	A
	"A66"	A
5	"A68"	A
	"A71"	A
	"A72"	A
	"A74"	A
10	"A84"	A
	"A85"	A
	"A91"	A
	"A93"	A
	"A94"	A
15	"A97"	A
	"A102"	A
	"A3"	B
	"A4"	B
20	"A5"	B
	"A13"	B
	"A14"	B
	"A16"	B
	"A17"	B
25	"A18"	B
	"A19"	B
	"A20"	B
	"A21"	B
	"A22"	B
30	"A23"	B
	"A24"	B
	"A25"	B
	"A26"	B
35	"A28"	B
	"A28"	B

	"A29"	B
	"A32"	B
	"A33"	B
	"A36"	B
5	"A37"	B
	"A44"	B
	"A45"	B
	"A46"	B
10	"A47"	B
	"A48"	B
	"A52"	B
	"A53"	B
	"A58"	B
15	"A59"	B
	"A63"	B
	"A64"	B
	"A65"	B
20	"A67"	B
	"A69"	B
	"A73"	B
	"A75"	B
	"A77"	B
25	"A78"	B
	"A79"	B
	"A80"	B
	"A81"	B
	"A82"	B
30	"A83"	B
	"A86"	B
	"A87"	B
	"A88"	B
35	"A89"	B
	"A90"	B

	"A92"	B
	"A95"	B
	"A96"	B
	"A98"	B
5	"A99"	B
	"A100"	B
	"A101"	B
	"A103"	B
10	"B75"	B
	"B77"	B
	"B78"	B
	"B79"	B
15	"B80"	B
	"B82"	B

IC50: 1 μ M - 10 μ M = A
 >10 μ M = B

20

25

30

35

Beispiel A: Autotaxin Test (Enzym Test)**Testbeschreibung**

5

Die Autotaxin Aktivität wird indirekt mit dem Amplex Red Reagenz gemessen. Hierbei wird Amplex Red als fluorgenischem Indikator für das entstandene H_2O_2 gemessen. Im Detail setzt Autotaxin das Substrat Lysophosphatidylcholin (LPC) zu Phosphocholin und Lysophosphatidylsäure (LPS) um. Nach dieser Umsetzung wird das Phosphocholin mit alkalischer Phosphatase zu inorganischem Phosphat und Cholin ungesetzt. Im nächsten Schritt wird Cholin durch Cholin-Oxidase zu Betain oxidiert, wobei H_2O_2 entsteht. H_2O_2 reagiert in Gegenwart von Peroxidase (Horseradish peroxidase) mit dem Amplex Red Reagenz in eine 1:1 Stöchiometrie und bildet das hochfluoreszente Resorufin. Die Fluoreszenz wird in einem reaktionsabhängigen kinetischen Modus gemessen, damit dass fluoreszente Signale möglicher anderer fluoreszenter Stoffe, die nicht an der Reaktion beteiligt sind, herauskorrigiert werden kann.

Testausführung

25

1,5 μ l einer Standardlösung oder der Testsubstanzen (Substanzen mit dem Namen A(n)) in individuellen Konzentrationen gelöst in 20mM Hepes pH 7.2 mit maximal 7.7% DMSO werden zusammen mit 10 μ l (16 ng) hochgereinigten recombinanten Autotaxin in einer schwarzen mit 384 Vertiefungen versehenen Mikrotiterplatte für 30 min bei 22°C vorinkubiert. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von 5 μ l L- α -Lysophosphatidylcholin (LPC) gestartet, wobei die Endkonzentration von LPC 75 μ M beträgt. Die Mischung wird 90 min. bei 37°C inkubiert. Nach der Inkubation wird Amplex Red Reagenz, Peroxidase (Horseradish

30

35

peroxidase) und Cholin-Oxidase hinzugefügt und sofort die Fluoreszenz bei 612 nm bei einer Anregung von 485 nm in einem „Tecan Ultra multimode“ Lesegerät gemessen. Die Aktivität von Autotaxin wird indirekt über den Nachweis des anfallenden H₂O₂ errechnet.

5

Material:

10 Microtiterplatte: PS-Microplate, 384 Vertiefungen, kleines Volumen, schwarz Corning, Cat#3677

15 Protein: Recombinantes Autotaxin (Baculovirale Hi5 Expression)

Substrat: L- α -Lysophosphatidylcholin (Hühnerei); Avanti Polar Lipids # 830071P

Standard: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, Cat# 857120P

20 Nachweis Reagenz: Amplex Red Reagenz ; Invitrogen # A12222; gelöst in 1.923 ml of DMSO Peroxidase Type VI-A (horseradish) von Sigma # P6782; gelöst in 7,45 ml Test Puffer, Choline-Oxidase ; Sigma # C5896; gelöst in 2,47 ml Test Puffer

25 Nachweis Reagenz Mix: 1:100 Verdünnung von Amplex Red Reagenz in Test Puffer

30 Test Puffer: 200 mM Tris-HCl, Merck, Cat # 1.08219, pH 7.9, 0.1 % BSA, lipidfrei, Roche Cat#775835

35 Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel B: Injektionsgläser

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

10

Beispiel C: Suppositorien

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

Beispiel D: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in 25 Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel E: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel F: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel G: Dragees

10

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

Beispiel H: Kapseln

15

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel I: Ampullen

20

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

25

30

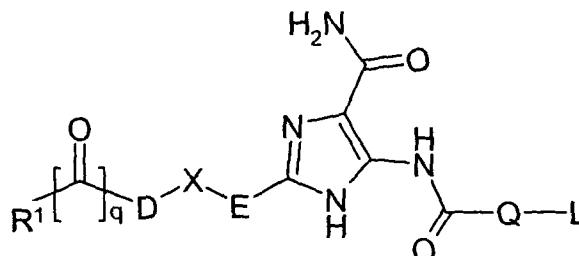
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

R¹ OH, OA, N(R²)₂, Ar³ oder (CR₂)_nHet,D fehlt, Alk, OAlk, O, S oder NR²,E fehlt, Alk, OAlk, O, S oder NR²,Q Alk, OCH₂, NR(CR₂)_n oder O,

Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

L A, Ar¹ oder Het¹,

X Alk, Ar-diyl oder Het-diyl,

R² H, A, (CR₂)_nAr oder (CR₂)_nHet,Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, NO₂, CN, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCOOA,(CH₂)_nCOOAr, (CH₂)_mCOOHet, (CH₂)_nCON(R²)₂,(CH₂)_nCOR², (CH₂)_nN(R²)₂, (CH₂)_nSO_mA, (CH₂)_nSO_mAr,(CH₂)_nSO_mHet, (CH₂)_nC(R³)₂(CH₂)_nN(R²)₂,(CH₂)_nNR²SO_mR², (CH₂)_nSO_mNRR², (CH₂)_nNR²SO_mNRR²,(CH₂)_nOR², O(CH₂)_pHet, NRCOR², NRSO_mR²,(CH₂)_nSO_mN(R²)₂, O(CH₂)_pNR₂, O(CH₂)_nCR₂(CH₂)_nN(R²)₂,NR(CH₂)_nCR₂(CH₂)_nN(R²)₂, O(CH₂)_pNR²SO_mA,

30

35

O(CH₂)_pNR²SO_mAr, O(CH₂)_pNR²SO_mNRR², O(CH₂)_pSO_mA,

		O(CH ₂) _p SO _m Ar und/oder O(CH ₂) _n SO _m NRR ² substituiertes Phenyl, Indanyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	A ³	durch COA, OCR ₂ COOH, (CH ₂) _n CR ₂ COOH, (CH ₂) _n Het ³ , O(CH ₂) _p CONHHet ³ , (CH ₂) _n CONHHet ³ , CONROH, NHCO(CH ₂) _n Het ³ , COOHHet ³ , (CH ₂) _n COOH, (CH ₂) _n COOA, CONH(CH ₂) _n Het ³ , S(O) _m A, Hal, COHet ³ , O(CH ₂) _p COHet ³ , O(CH ₂) _p COOH, O(CH ₂) _p COOA, OA oder CONHC(=NH)NH ₂ substituiertes Phenyl,
5		
10	R ³	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	Het ¹	einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, NO ₂ , CN, A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n COOA, (CH ₂) _n COOAr, (CH ₂) _m COOHet, (CH ₂) _n CON(R ²) ₂ , (CH ₂) _n COR ² , (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , (CH ₂) _n SO _m A, (CH ₂) _n SO _m Ar, (CH ₂) _n SO _m Het, (CH ₂) _n C(R ³) ₂ (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , (CH ₂) _n NR ² SO _m R ² , (CH ₂) _n SO _m NRR ² , (CH ₂) _n NR ² SO _m NRR ² , (CH ₂) _n OR ² , O(CH ₂) _n Het, NRCOR ² , NRSO _m R ² , (CH ₂) _n SO _m N(R ²) ₂ , O(CH ₂) _p NR ₂ , O(CH ₂) _n CR ₂ (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , NR(CH ₂) _n CR ₂ (CH ₂) _n N(R ²) ₂ , O(CH ₂) _p NR ² SO _m A, O(CH ₂) _p NR ² SO _m Ar, O(CH ₂) _p NR ² SO _m NRR ² , O(CH ₂) _p SO _m A, O(CH ₂) _p SO _m Ar, O(CH ₂) _n SO _m NRR ² , =O (Carbonylsauerstoff), =NR und/oder =S substituiert sein kann,
15		
20	R	H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, (CR ₂) _n OR, O(CR ₂) _n Ar ² , (CR ₂) _n NR ₂ , SR, NO ₂ , CN, COOR, CONR ₂ , NRCOA, NRSO ₂ A, SO ₂ NR ₂ , S(O) _m A, CO-Het, (CR ₂) _n Het, O(CR ₂) _n NR ₂ , O(CR ₂) _n Het, NHCOOA, NHCONR ₂ , NHCOO(CR ₂) _n NR ₂ , NHCOO(CR ₂) _n Het, CR=CRAr ² , SO ₂ Het, NHCONH(CR ₂) _n NR ₂ , NHCONH(CR ₂) _n Het, OCONH(CR ₂) _n NR ₂ , CONH(CR ₂) _n Het,
25		
30		
35		

CONR(CR₂)_nNR₂, CONR(CR₂)_nHet und/oder COA
 substituiertes Phenyl, Indanyl, Naphthyl oder Biphenyl,
 einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten,
 ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4
 5 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-,
 zwei- oder dreifach durch Hal, A, Ar², O(CR₂)_nAr²,
 (CR₂)_nOR, (CR₂)_nNR₂, SR, NO₂, CN, COOR, CONR₂,
 NRCOA, NRSO₂A, SO₂NR₂, S(O)_qA, CO-Het², (CR₂)_nHet²,
 10 O(CR₂)_nNR₂, O(CR₂)_nHet², NHCOOA, NHCONR₂,
 NHCOO(CR₂)_nNR₂, NHCOO(CR₂)_nHet²,
 NHCONH(CR₂)_nNR₂, NHCONH(CR₂)_nHet²,
 OCONH(CR₂)_nNR₂, OCONH(CR₂)_nHet², CO-Het², CHO,
 15 COA, =S, =NH, =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff)
 substituiert sein kann,
 Het² einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
 20 Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal
 und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
 Het³ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten,
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-, und/oder S-
 25 Atomen, der unsubstituierte oder ein- zwei- oder dreifach
 durch A, CH₂COOH, CH₂Het⁴ und/oder =O substituiert sein
 kann,
 Het⁴ einen einkernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-,
 O-, und/oder S-Atomen,
 30 Ar² unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch Hal, CN, A und/oder (CR₂)_nOR substituiertes Phenyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin 1-7 H-Atome durch OR, CN, NR₂, F und/oder Cl
 35 ersetzt sein können und/oder worin eine oder zwei nicht-
 benachbarte CH₂-Gruppen durch O, NH, S, SO, SO₂

und/oder durch CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

oder

cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

5 m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

p 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

q 0 oder 1,

Hal F, Cl, Br oder I,

10 wobei, falls q = 0 und R¹ = NH₂, NHA, NA₂, NHAr oder NAAr,

dann D ≠ OAlk,

bedeuten,

15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen.

20 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D fehlt, Alk oder OAlk,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen.

25 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

E fehlt, Alk oder OAlk,

bedeutet,

30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen.

35 4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4
C-Atomen,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
5 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

10 Ar³ A³ durch COA, OCR₂COOH, (CH₂)_nCR₂COOH, (CH₂)_nHet³,
O(CH₂)_pCONHHet³, (CH₂)_nCONHHet³, CONROH,
NHCO(CH₂)_nHet³, COOHet³, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA,
CONH(CH₂)_nHet³, S(O)_mA, Hal, COHet³, O(CH₂)_pCOHet³,
15 O(CH₂)_pCOOH, O(CH₂)_pCOOA, OA oder CONHC(=NH)NH₂
substituiertes Phenyl,

bedeutet,

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

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

25 Het¹ einen ein- oder zweikernigen, ungesättigten, aromatischen
Heterocyclus mit 1 bis 4
N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-,
zwei- oder dreifach durch A und/oder (CH₂)_nAr substituiert
sein kann,

30 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
35 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

5 Het³ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CH₂COOH, CH₂Het⁴ und/oder =O substituiertes Pyrazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Thiazolyl, Pyridinyl, Benzotriazolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl oder 1,3-Dihydro-isoindolyl bedeutet,

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin Het⁴ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal

15 und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Fuanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl,

20 Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl bedeutet,

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

25 9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder (CR₂)_nOR substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

30 bedeutet,

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

35 10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin

R H, Methyl oder Ethyl

bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5

11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
R H bedeutet,

10

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

10

12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin
15 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
durch A, Ar², (CR₂)_nHet² und/oder (CR₂)_nOR substituiert
20 sein kann,

20

bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

25

13. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin
30 Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
und/oder (CH₂)_nAr substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl,
Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Benzo[1,3]
dioxolyl, 2,7a-Dihydro-benzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl
oder Tetrazolyl,

35

bedeutet,

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

- 5 14. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin
Het unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Ar²,
(CR₂)_nHet² und/oder (CR₂)_nOR substituiertes Piperidinyl,
Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl,
10 Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl,
Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl,
Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl
15 Benzo[1,3]dioxolyl oder Pyrazinyl,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 20 15. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, worin
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
können,
25 oder
cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
30 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
16. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-15, worin
35 Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
durch Hal, NO₂, A, (CH₂)_nCOOA, CN, (CH₂)_nN(R²)₂,

$(CH_2)_nSO_mA$, $(CH_2)_nCON(R^2)_2$, OAr und/oder OA ,
substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
5 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

17. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-16, worin

10 R^1 Ar^3 , OH, OA, NH_2 , NHA , NA_2 , $NHAr$, $NAAr$ oder Het,
bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
15 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

18. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-17, worin

20 R^1 OH, OA, NH_2 , NHA , NA_2 , $NHAr$, NA , Ar, Ar^3 oder Het,

D fehlt, Alk oder OAlk,

25 E fehlt, Alk oder OAlk,

Q O, Alk, OCH_2 oder $NR(CR_2)_n$,

Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4
C-Atomen,

30 25 L A, Ar^1 oder Het^1 ,

X Alk, Ar-diyl oder Het-diyl,

R^2 H, A, Ar^3 $(CR_2)_nAr$ oder $(CR_2)_nHet$,

35 Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
durch Hal, NO_2 , A, $(CH_2)_nCOOA$, CN, $(CH_2)_nN(R^2)_2$,
 $(CH_2)_nSO_mA$, $(CH_2)_nCON(R^2)_2$, und/oder $(CH_2)_nOR^2$
substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het^1 einen ein- oder zweikernigen, ungesättigten, aromatischen
Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
35 und/oder $(CH_2)_nAr$ substituiert sein kann,

	R	H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
5	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	Ar^2	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, CN, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl,
10	Ar^3	ein durch COA, OCR_2COOH , $(CH_2)_nCR_2COOH$, $(CH_2)_nHet^3$, $O(CH_2)_pCONHHet^3$, $(CH_2)_nCONHHet^3$, CONROH, $NHCO(CH_2)_nHet^3$, $COOHet^3$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, $CONH(CH_2)_nHet^3$, $S(O)_mA$, Hal, $COHet^3$, $O(CH_2)_pCOHet^3$, $O(CH_2)_pCOOH$, $O(CH_2)_pCOOA$, OA oder $CONHC(=NH)NH_2$ substituiertes Phenyl bedeutet,
15	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar^2 , $(CR_2)_nHet^2$ und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiert sein kann,
20	Het^2	einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder $=O$ (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,
25	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
30		oder
		cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
	n	0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
	q	0 oder 1,
35	Hal	F, Cl, Br oder I, bedeuten,

wobei, falls $q = 0$ und $R^1 = NH_2, NHA, NA_2, NHAr$ oder $NAAr$,
 dann $D \neq OAlk$,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 5 Verhältnissen.

19. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-18, worin

R^1 OH, OA, NH_2 , NHA , NA_2 , $NHAr$, $NAAr$, Ar^3 oder Het ,

10 D fehlt, Alk oder $OAlk$,

E fehlt, Alk oder $OAlk$,

Q O, Alk, OCH_2 oder $NH(CR_2)_n$,

Alk unverzweigtes oder verzweigtes Alkylen mit 1, 2, 3 oder 4
 15 C-Atomen,

L A, Ar^1 oder Het^1 ,

X Alk, Ar -diyl oder Het -diyl,

R^2 H, A, $(CR_2)_nAr$ oder $(CR_2)_nHet$,

20 Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch Hal, NO_2 , A, $(CH_2)_nCOOA$, CN, $(CH_2)_nN(R^2)_2$,
 $(CH_2)_nSO_mA$, $(CH_2)_nCON(R^2)_2$, und/oder $(CH_2)_nOR^2$
 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

25 Het^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
 und/oder $(CH_2)_nAr$ substituiertes Furyl, Thienyl, Pyrrolyl,
 Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl,
 Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Benzo[1,3]
 30 dioxolyl, 2,7a-Dihydro-benzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl
 oder Tetrazolyl,

35 R H oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4,
 5 oder 6 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch Hal, A und/oder $(CR_2)_nOR$ substituiertes Phenyl,
 Naphthyl oder Biphenyl,

	Het	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Ar^2 , $(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ und/oder $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Benzo[1,3]dioxolyl oder Pyrazinyl,
5	Ar^2	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, CN, A und/oder $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ substituiertes Phenyl,
10	Het ²	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
15	Het ³	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CH_2COOH , CH_2Het^4 und/oder =O substituiertes Pyrazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Thiazolyl, Pyridinyl, Benzotriazolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, 2,3-Dihydro-benzoxazolyl oder 1,3-Dihydro-isoindolyl bedeuten,
20	Het ⁴	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
25	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein
30		
35		

können,
oder
cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,

5 n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

q 0 oder 1,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

wobei, falls q = 0 und $R^1 = NH_2, NHA, NA_2, NHAr$ oder $NAAr$,

10 dann $D \neq OAlk$,

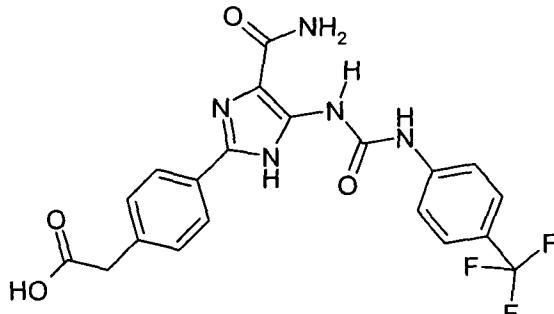
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren , Tautomere, Salze und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

15

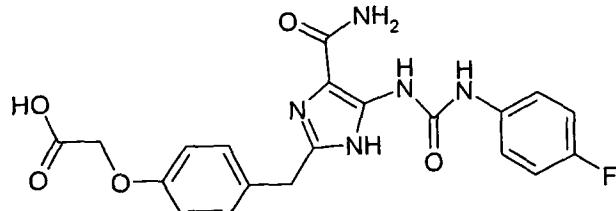
20. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

Nr.	Name und/oder Struktur
20	"A1" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
25	"A2" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
30	
35	"A3" 4-{5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
	"A4" 4-[4-Carbamoyl-5-(3-hexyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-benzoësäure
	"A5" 4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-

		benzoësäure
	"A6"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
5	"A7"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
	"A8"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
10	"A9"	4-{5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
	"A10"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
15		
20	"A11"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
	"A12"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
25	"A13"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
	"A14"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
30	"A15"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
	"A16"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure
35	"A17"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoësäure

	"A18"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-benzoësäure
5	"A19"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-benzoësäure
	"A20"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure
10		
15	"A21"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure
20	"A22"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure
	"A23"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure
25	"A24"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure
	"A25"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3,5-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenyl)-essigsäure
30	"A26"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
35	"A27"	5-[4-Carbamoyl-5-(3-phenethyl-ureido)-1H-imidazol-2-

		ylmethyl]-furan-2-carbonsäure
5	"A28"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-diethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
10	"A29"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
15	"A30"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
20	"A31"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
25	"A32"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-ethyl-6-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
30	"A33"	5-[4-Carbamoyl-5-(3-naphthalin-2-yl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure
35	"A34"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
	"A35"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-furan-2-carbonsäure
	"A36"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
	"A37"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
	"A38"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
	"A39"	(4-{5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
	"A40"	{4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-

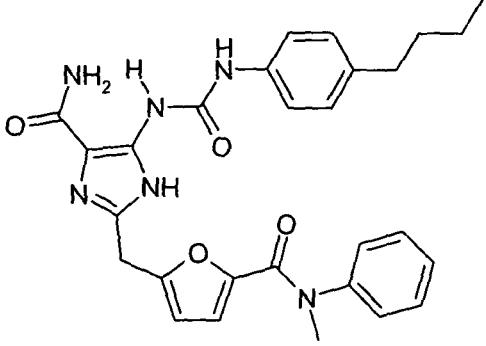
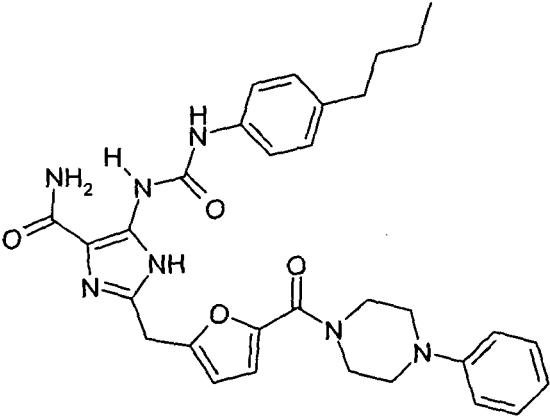
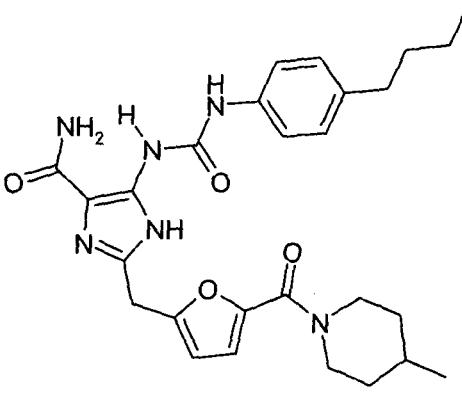


	ylmethyl]-phenoxy}-essigsäure
5	"A41" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
10	"A42" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
15	"A43" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-pentyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
20	"A44" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
25	"A45" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)-essigsäure
30	"A46" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
35	"A47" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
	"A48" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,6-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
	"A49" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
	"A50" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
	"A51" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
	"A52" (4-{5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
	"A53" {4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-yl]-phenoxy}-essigsäure
	"A54" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure
	"A55" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-essigsäure

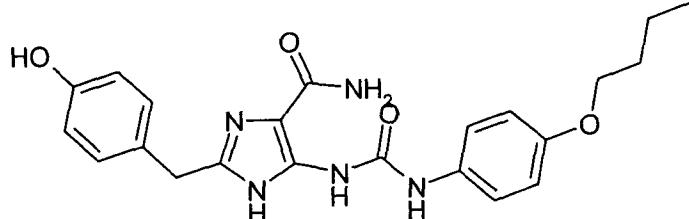
	"A56"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
5	"A57"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
10	"A58"	{4-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethoxy]-phenyl}-essigsäure
15	"A59"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
20	"A60"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
25	"A61"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
30	"A62"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
35	"A63"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
	"A64"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethoxy}-phenyl)-essigsäure
	"A65"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
	"A66"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
	"A67"	5-[4-Carbamoyl-5-(3-o-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-thiophen-2-carbonsäure
	"A68"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
	"A69"	5-[4-Carbamoyl-5-(3-p-tolyl-ureido)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-thiophen-2-carbonsäure
	"A70"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
	"A71"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-

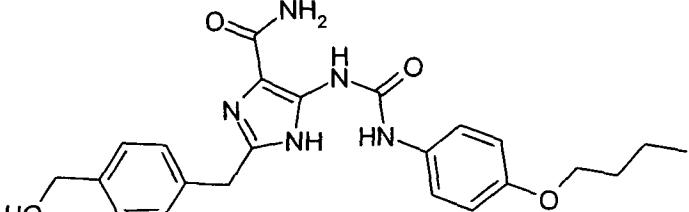
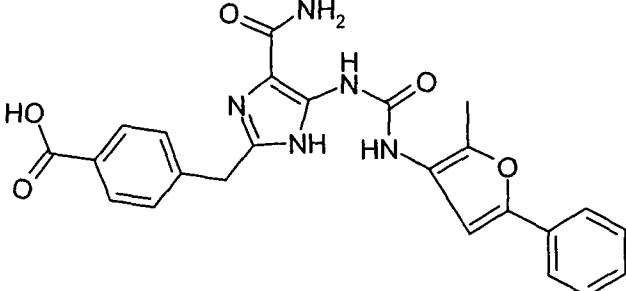
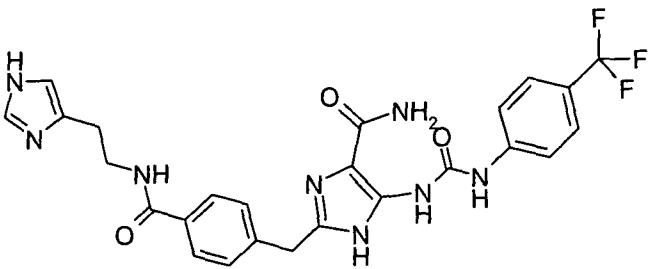
		imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
5	"A72"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-ethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
10	"A73"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-3-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
15	"A74"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
20	"A75"	5-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-fluor-3-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-thiophen-2-carbonsäure
25	"A76"	2-[4-(4-Pyridin-2-ylmethyl-piperazin-1-carbonyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
30	"A77"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-cyclohexylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
35	"A78"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-diethylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
	"A79"	2-[5-(Butyl-methyl-carbamoyl)-furan-2-ylmethyl]-5-[3-(4-

	butyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
5	"A80" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-dibutylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
10	"A81" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(pyrrolidin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
15	"A82" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-((5R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
20	"A83" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(morpholin-4-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
25	"A84" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(methyl-phenyl-carbamoyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid

5	
10	<p>"A85" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>
15	<p>"A86" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(4-phenyl-piperazin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>
20	
25	<p>"A87" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(4-methyl-piperidin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>
30	
35	<p>"A88" 5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(piperidin-1-carbonyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid</p>

	"A89"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(5-cyclopropylcarbamoyl-furan-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
5	"A90"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-(methyl-propyl-carbamoyl)-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
10	"A91"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-carbonyl]-furan-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
15	"A92"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid
20	"A93"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid
25	"A94"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-[4-(morpholin-4-carbonyl)-benzyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
30	"A95"	5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-hydroxy-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure-amide
35	"A96"	2-(4-Nitro-benzyl)-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
	"A97"	aus "A96" durch Reduktion mit Fe-Pulver/NH ₄ Cl: 2-(4-Amino-benzyl)-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
	"A98"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid- methylester
	"A99"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid- methylester
	"A100"	aus 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-butoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid- methylester durch



		Reduktion mit DIBALH:
5		5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-hydroxymethyl-benzyl)- 1H-imidazol-4-carbonsäure-amid
10		
15	"A101"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-methyl-5-phenyl-furan-3-yl)-ureido]- 1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoic acid
20		
25	"A102"	4-[4-Carbamoyl-5-(3-thiophen-2-yl-ureido)-1H-imidazol-2- ylmethyl]-benzoic acid
30	"A103"	2-{4-[2-(1H-Imidazol-4-yl)-ethylcarbamoyl]-benzyl}-5-[3-(4- trifluormethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure- amid
35		

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

- 5 21. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

	"B1"	2-(4-Acetyl-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
10	"B2"	2-[4-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-carbonyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
15	"B3"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(4-guanidinocarbonyl-benzyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
20	"B4"	5-[3-(4-Isopropyl-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
25	"B5"	2-(4-Methoxy-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carboxylic carbonsäure amid,
	"B6"	2-(4-Methoxy-benzyl)-5-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
30	"B7"	3-{3-[5-Carbamoyl-2-(4-methoxy-benzyl)-3H-imidazol-4-yl]-ureido}- benzoic acid ester,
35	"B8"	2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-5-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ureido)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,

	"B9"	5-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-ureido)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-benzyl]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
5	"B10"	5-[3-(4-Isopropyl-phenyl)-ureido]-2-[4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzyl]-1H-imidazol-4 carbonsäure amid,
10	"B11"	{4-[5-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-ureido)-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl]-phenoxy}-essigsäure,
15	"B12"	2-(4-Methansulfonyl-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
20	"B13"	5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-2-(4-methansulfonyl-benzyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid
25	"B14"	2-[4-(5-Methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
30	"B15"	2-[4-(Pyridin-2-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
35	"B16"	[3-(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-benzoylamino)-5-methyl-pyrazol-1-yl]- essigsäure,
	"B17"	2-(4-Iodo-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
	"B18"	

	5-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-methylsulfanyl-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid,
5	"B19" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,7a-dihydro-benzofuran-5-yl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
10	"B20" ({4-[5-(3-Benzo[b]thiophen-5-yl-ureido)-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl]-phenoxy}- essigsäure,
15	"B21" 5-[3-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
20	"B22" 5-[3-(3-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
25	"B23" 5-[3-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-ureido]-2-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-carbonsäure amid,
30	"B24" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoic acid,
35	"B25" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,3-dimethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
	"B26" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
	"B27" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoic acid benzotriazol-1-yl ester,
	"B28" 2-[4-(4-Pyridin-2-ylmethyl-piperazin-1-carbonyl)-benzyl]-5-[3-

	(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure, amid
5	"B29" 2-[4-(Morpholin-4-carbonyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
10	"B30" 2-{4-[(Pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-benzyl}-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
15	"B31" 4-{5-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-ureido]-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
20	"B32" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
25	"B33" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
30	"B34" 2-[4-(2-Pyridin-3-yl-acetylamino)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
35	"B35" 2-[4-(2-1H-Imidazol-4-yl-acetylamino)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
	"B36" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure ethyl ester,
	"B37" 2-[4-(4-Methyl-piperazin-1-carbonyl)-benzyl]-5-[3-(4-

	trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
5	"B38" 2-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
10	"B39" N-(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenyl)-isonicotinamid,
15	"B40" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
20	"B41" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-isopropyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
25	"B42" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(5-isopropyl-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
30	"B43" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(5-isopropyl-2-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
35	"B44" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
	"B45" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-isopropyl-3-methyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
	"B46" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
	"B47"

	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-dimethylamino-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
5	"B48" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
10	"B49" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}- benzoësäure,
15	"B50" 2-[4-(1H-Imidazol-2-ylcarbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
20	"B51" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(3,4-dichloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
25	"B52" (4-{4-Carbamoyl-5-[2-(4-chloro-phenyl)-acetylamino]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
30	"B53" 2-(4-Hydroxycarbamoyl-benzyl)-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
35	"B54" 2-[4-(Hydroxy-methyl-carbamoyl)-benzyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
	"B55" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-nitro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure
	"B56" (4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-cyano-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,

	"B57"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(2,4-dichloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
5	"B58"	4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-buttersäure,
10	"B59"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-carbamoyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
15	"B60"	3-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-propionsäure,
20	"B61"	{2-[3-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-5-carbamoyl-3H-imidazol-4-yl}-carbaminsäure methyl ester,
25	"B62"	2-[2-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-ethyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure amid,
30	"B63"	{2-[2-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-ethyl]-5-carbamoyl-3H-imidazol-4-yl}-carbaminsäure methyl este,r
35	"B64"	(4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-ylmethyl}-phenoxy)- essigsäure,
	"B65"	2-[3-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4- carbonsäure,
	"B66"	5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-[3-(2-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-1H-imidazol-4-

	carbonsäure,
5	"B67" 5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-[3-(1H-indazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
10	"B68" 5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-propyl]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
15	"B69" 2-{4-[(2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-methoxy]-benzyl}-5-[3-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
20	"B70" 2-[3-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
25	"B71" 2-[3-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-propyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
30	"B72" 2-[3-(1H-Indazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
35	"B73" 2-[3-(2-Trifluoromethyl-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-propyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
	"B74" 2-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-ethyl]-5-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure,
	"B75" 4-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-

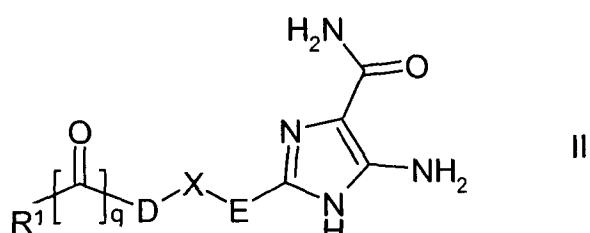
	2-yl}-2,2-dimethyl-buttersäure,
5	"B76" 2-(3-{4-Carbamoyl-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-2-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionsäure,
10	"B77" 5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure-amid,
15	"B78" 5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4- carbonsäure-amid,
20	"B79" 5-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-[2-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4- carbonsäure-amid,
25	"B80" 2-[2-(1H-Benzotriazol-5-ylcarbamoyl)-ethyl]-5-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-1H-imidazol-4-carbonsäure-amid,
	"B81" [4-(5-Benzylloxycarbonylamino-4-carbamoyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-phenoxy]-essigsäure oder
	"B82" [4-(4-Carbamoyl-5-{{5-(4-chloro-phenyl)-2H-pyrazol-3-carbonyl]-amino}-1H-imidazol-2-ylmethyl)-phenoxy]-essigsäure

30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 5 a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin $Q \text{ NH}(\text{CR}_2)_n$ bedeutet,

eine Verbindung der Formel II

10

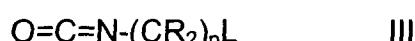


15

worin R^1 , q , D , E und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einer Verbindung der Formel III



worin

25

R^2 , n und L die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

30

oder

- b) einen Rest R^1 in einen anderen Rest R^1 umwandelt, indem man

35

- i) ein Carbonsäurederivat mit einem Aminderivat zu einem

Amid umsetzt,

ii) einen Ester hydrolysiert,

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

23. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 bis 21 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

15 24. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 21 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder 20 Modulation der Phosphodiesterase bzw. Lysophospholipase Autotaxin eine Rolle spielt.

25 25. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 21, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.

30 26. Verwendung nach Anspruch 25, wobei die Krebskrankheiten mit einem Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopft und/oder der Lunge 35 einhergehen.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Ovarialkarzinom, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.

5

28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.

10 29. Verwendung nach Anspruch 28, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

15

30. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 21 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/007367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV.	C07D233/94	C07D401/12	C07D403/10	C07D403/12	C07D405/06
	C07D405/12	C07D405/14	C07D409/06	C07D409/12	C07D417/12
	A61K31/4178				

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/014619 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MOINET GERARD [FR]; BOTTON GERARD [FR]; ARBELL) 8 February 2007 (2007-02-08) the whole document -----	1-23
A	EP 1 258 484 A (KIRIN BREWERY [JP]) 20 November 2002 (2002-11-20) the whole document -----	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 Januar 2009

Date of mailing of the international search report

20/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Diederens, Jeroen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2008/007367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007014619	A 08-02-2007	AR	055202 A1	08-08-2007
		AU	2006275172 A1	08-02-2007
		CA	2617282 A1	08-02-2007
		CN	101233114 A	30-07-2008
		EP	1910310 A1	16-04-2008
		FR	2889190 A1	02-02-2007
		KR	20080033489 A	16-04-2008
EP 1258484	A 20-11-2002	US	2008207720 A1	28-08-2008
		AU	3234001 A	27-08-2001
		WO	0160819 A1	23-08-2001
		TW	288136 B	11-10-2007
		US	2003114505 A1	19-06-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/007367

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D233/94 C07D401/12 C07D403/10 C07D403/12 C07D405/06 C07D405/12 C07D405/14 C07D409/06 C07D409/12 C07D417/12 A61K31/4178													
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC													
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P													
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen													
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data													
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Kategorie*</th> <th style="width: 80%;">Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th style="width: 10%;">Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2007/014619 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MOINET GERARD [FR]; BOTTON GERARD [FR]; ARBELL) 8. Februar 2007 (2007-02-08) das ganze Dokument</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 1 258 484 A (KIRIN BREWERY [JP]) 20. November 2002 (2002-11-20) das ganze Dokument</td> <td>1-30</td> </tr> </tbody> </table>					Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	X	WO 2007/014619 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MOINET GERARD [FR]; BOTTON GERARD [FR]; ARBELL) 8. Februar 2007 (2007-02-08) das ganze Dokument	1-23	A	EP 1 258 484 A (KIRIN BREWERY [JP]) 20. November 2002 (2002-11-20) das ganze Dokument	1-30
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.											
X	WO 2007/014619 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MOINET GERARD [FR]; BOTTON GERARD [FR]; ARBELL) 8. Februar 2007 (2007-02-08) das ganze Dokument	1-23											
A	EP 1 258 484 A (KIRIN BREWERY [JP]) 20. November 2002 (2002-11-20) das ganze Dokument	1-30											
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie													
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist													
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist													
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts											
7. Januar 2009		20/01/2009											
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Diederens, Jeroen											

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/007367

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2007014619 A	08-02-2007	AR	055202 A1	08-08-2007
		AU	2006275172 A1	08-02-2007
		CA	2617282 A1	08-02-2007
		CN	101233114 A	30-07-2008
		EP	1910310 A1	16-04-2008
		FR	2889190 A1	02-02-2007
		KR	20080033489 A	16-04-2008
		US	2008207720 A1	28-08-2008
EP 1258484 A	20-11-2002	AU	3234001 A	27-08-2001
		WO	0160819 A1	23-08-2001
		TW	288136 B	11-10-2007
		US	2003114505 A1	19-06-2003