



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 19 954 T2** 2008.01.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 458 707 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 19 954.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/02373**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 793 678.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/053330**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.12.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.07.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/04** (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0104340

20.12.2001

SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BERG, Stefan, S-151 85 Södertälje, SE; BHAT, Ratan, S-151 85 Södertälje, SE; EMPFIELD, James, Wilmington, DE 19850-5437, US; HELLBERG, Sven, S-151 85 Södertälje, SE; KLIMAS, Michael, Milwaukee, WI 53201-0414, US; WOODS, James, Wilmington, DE 19850-5437, US

(54) Bezeichnung: **Neue Indol-2-on Derivate**

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I als freie Base oder Salze davon, eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche die Verbindungen enthält, und die Verwendung der Verbindungen bei der Therapie. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und neue Zwischenprodukte, die bei deren Herstellung verwendet werden.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Glykogensynthasekinase 3 (GSK3) ist eine Serin/-Threonin-Kinase, die aus zwei Isoformen (α und β) besteht, die von getrennten Genen codiert werden, aber innerhalb der katalytischen Domäne hoch homolog sind. GSK3 wird im zentralen und peripheren Nervensystem stark exprimiert. GSK3 phosphoryliert mehrere Substrate, einschließlich tau, β -Katenin, Glykogensynthase, Pyruvatdehydrogenase und den Elongationsinitiationsfaktor 2b (eIF2b). Insulin und Wachstumsfaktoren aktivieren Proteinkinase B, die GSK3 am Serin 9 phosphoryliert und sie inaktiviert.

[0003] Demenzen der Alzheimer-Krankheit (AD) und Tauopathien AD ist durch kognitive Abnahme, cholinerge Dysfunktion und neuronalen Tod, Neurofibrillenbündel und Drusen, die aus β -Amyloidablagerungen bestehen, gekennzeichnet. Die Abfolge dieser Ereignisse bei AD ist ungeklärt, es wird aber angenommen, dass sie zusammenhängen. Glykogensynthasekinase 3 β (GSK3 β) oder Tau-(τ -)phosphorylierende Kinase phosphoryliert selektiv das Mikrotubulus-assoziierte Protein τ in Neuronen an Stellen, die in AD-Gehirnen hyperphosphoryliert sind. Hyperphosphoryliertes Protein τ besitzt eine geringere Affinität für Mikrotubuli und reichert sich in Form gepaarter helikaler Filamente an, welche die Hauptbestandteile sind, die Neurofibrillenbündel und Neurofibrillen in AD-Gehirnen bilden. Dies führt zu einer Depolymerisation von Mikrotubuli, was Absterben von Axonen und Neuritendystrophie zur Folge hat. Neurofibrillenbündel findet man durchwegs bei Erkrankungen, wie AD, amyotropher Lateralsklerose, Gaum-Parkinsondemenz-Komplex, kortikobasaler Degeneration, Dementia pugilistica und Kopftrauma, Down-Syndrom, postenzephalischem Parkinsonismus, progressiver supranukleärer Lähmung, Niemann-Pick-Krankheit und Pick-Krankheit. Zugabe von β -Amyloid zu primären Hippocampuskulturen führt zu einer Hyperphosphorylierung von τ und einem Zustand ähnlich der gepaarten helikalen Filamente aufgrund der Induktion der GSK3 β -Aktivität, gefolgt von Unterbrechung des axonalen Transports und von neuronalem Tod (Imahori und Uchida, J. Biochem 121:179-188, 1997). GSK3 β markiert bevorzugt Neurofibrillenbündel, und es hat sich gezeigt, dass sie in AD-Gehirnen in Vor-Bündel-Neuronen aktiv ist. In Hirngewebe von AD-Patienten sind außerdem die GSK3-Proteinspiegel um 50% erhöht. Zudem phosphoryliert GSK3 β die Pyruvatdehydrogenase, ein Schlüsselenzym beim Glykolyseweg, und verhindert die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA (Hoshi et al., PNAS 93:2719-2723, 1996). Acetyl-CoA ist entscheidend für die Synthese von Acetylcholin, einem Neurotransmitter mit kognitiven Funktionen. Folglich kann eine Hemmung des GSK3 β vorteilhafte Wirkungen beim Fortschreiten sowie bei den kognitiven Mängeln in Verbindung mit der Alzheimer-Krankheit und anderen vorstehend erwähnten Erkrankungen besitzen.

Chronische und akute neurodegenerative Erkrankungen

[0004] Es hat sich gezeigt, dass die durch Wachstumsfaktor vermittelte Aktivierung des PI3K/Akt-Weges eine Schlüsselrolle beim neuronalen Überleben spielt. Die Aktivierung dieses Weges führt zu einer GSK3 β -Hemmung. Jüngere Untersuchungen (Bhat et al., PNAS 97:11074-11079 (2000)) weisen darauf hin, dass die GSK3 β -Aktivität in zellulären und Tiermodellen der Neurodegeneration, wie zerebraler Ischämie, oder nach Verarmung an Wachstumsfaktor erhöht ist. Zum Beispiel waren die Phosphorylierung von aktiven Zentren bei Neuronen erhöht, die anfällig für Apoptose sind, eine Art des Zelltods, von dem allgemein angenommen wird, dass er bei chronischen und akuten degenerativen Erkrankungen auftritt, wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, amyotropher Lateralsklerose, Chorea Huntington und HIV-Demenz, ischämischer Schlaganfall und Kopftrauma. Lithium war bei der Hemmung der Apoptose in Zellen und im Gehirn in Dosierungen neuroprotektiv, die zu einer Hemmung der GSK3 β führen. Folglich könnten GSK3 β -Inhibitoren zur Abschwächung des Verlaufs neurodegenerativer Erkrankungen nützlich sein.

[0005] WO-A-9742187 und WO-A-9914349 betreffen Verbindungen mit einer inhibierenden Wirkung auf VEGF und FGF, die sich zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungszuständen, einschließlich Krebs und rheumatischer Arthritis, eignen.

Bipolarstörungen (BD)

[0006] Bipolarstörungen sind durch manische und depressive Episoden gekennzeichnet. Lithium wird aufgrund seiner die Stimmung stabilisierenden Wirkungen zur Behandlung von BD verwendet. Der Nachteil von Lithium ist das schmale therapeutische Fenster und die Gefahr einer Überdosierung, die zu einer Lithiumintoxikation führen kann. Die neuere Entdeckung, dass Lithium GSK3 in therapeutischen Konzentrationen hemmt, hat die Möglichkeit eröffnet, dass dieses Enzym ein Schlüsselziel der Lithiumwirkung im Gehirn darstellt (Stambolic et al., Curr. Biol. 6:1664-1668, 1996; Klein und Melton; PNAS 93:8455-8459, 1996). Die Hemmung der GSK3 β kann daher von therapeutischer Bedeutung bei der Behandlung von BD- als auch bei AD-Patienten sein, die an affektiven Störungen leiden.

Schizophrenie

[0007] GSK3 ist, insbesondere während der neuronalen Entwicklung, an Signalübertragungskaskaden vieler zellulärer Prozesse beteiligt. Kozlovsky et al. (Am J Psychiatry Mai 2000; 157(5):831-3) entdeckten, dass die GSK3 β -Spiegel bei schizophrenen Patienten um 41% niedriger als bei Vergleichsindividuen waren. Diese Studie deutet darauf hin, dass an der Schizophrenie eine Nervenentwicklungspathologie beteiligt ist und dass eine anomale GSK3-Regulation bei der Schizophrenie eine Rolle spielen könnte. Ferner wurde über geringere β -Catenin-Spiegel bei Patienten mit Schizophrenie berichtet (Cotter et al., Neuroreport 9:1379-1383 (1998)).

Diabetes

[0008] Insulin stimuliert die Glykogensynthese in den Skelettmuskeln über die Dephosphorylierung und somit die Aktivierung der Glykogensynthase. Unter Ruhebedingungen phosphoryliert und inaktiviert GSK3 die Glykogensynthase über Dephosphorylierung. GSK3 wird auch in Muskeln von Patienten mit Diabetes Typ II überexprimiert (Nikoulina et al., Diabetes Feb. 2000; 49(2):263-71). Eine Hemmung der GSK3 erhöht die Aktivität der Glykogensynthase, wodurch die Spiegel an Glucose durch dessen Umwandlung in Glykogen gesenkt werden. Eine Hemmung der GSK3 kann daher von therapeutischer Bedeutung bei der Behandlung von Diabetes Typ I und II sowie diabetischer Neuropathie sein.

Haarausfall

[0009] GSK3 phosphoryliert β -Catenin und baut es ab. β -Catenin ist ein Effektor des Keratin-Syntheseweges. Eine Stabilisierung von β -Catenin kann zu einer Steigerung der Haarentwicklung führen. Mäuse, die aufgrund der Mutation von Stellen, die von GSK3 phosphoryliert werden, ein stabilisiertes β -Catenin exprimieren, durchlaufen einen Prozess, der einer Denovo-Haar-Morphogenese ähnelt (Gat et al., Cell 25. Nov. 1998; 95(5):605-14)). Die neuen Follikel bildeten Talgdrüsen und Hautpapillen, die gewöhnlich nur bei der Embryogenese entstehen. Folglich kann eine GSK3-Hemmung eine Behandlung für Kahlheit ermöglichen.

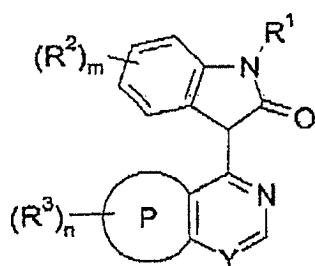
Orale Kontrazeptiva

[0010] Vijayaraghavan et al. (Biol Reprod Juni 2000; 62(6):1647-54) berichteten, dass in beweglichen verglichen mit unbeweglichen Spermien viel GSK3 vorliegt. Immunzytochemie deckte auf, dass GSK3 im Flagellum und im vorderen Abschnitt des Spermienkopfes vorhanden ist. Diese Daten deuten darauf hin, dass GSK3 ein Schlüsselement sein könnte, das einer Beweglichkeitsinitiation in der Epididymis und der Regulation der Funktion reifer Spermien zu Grunde liegt. Inhibitoren der GSK3 könnten als Kontrazeptiva für Männer verwendbar sein.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen mit einer selektiven inhibierenden Wirkung auf GSK3 sowie mit guter Bioverfügbarkeit bereitzustellen.

[0012] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I bereit



(I)

worin:

Y CH ist, wenn P ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer, gesättigter oder ungesättigter Ring ist, der Atome enthält, die unabhängig voneinander aus C, N, O oder S ausgewählt sind;

Y N ist, wenn P ein 5-gliedriger aromatischer oder 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Ring ist, der Atome enthält, die unabhängig voneinander aus C, N, O oder S ausgewählt sind;

R¹ Wasserstoff ist;

R² Hydroxy, Halogen, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Nitro, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkanoyloxy, C₂₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkanoylamino, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Carbamoyl, N-C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, N,N-Di(C₁₋₄-alkyl)carbamoyl, Aminosulfonyl, N-C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl, N,N-Di(C₁₋₄-alkyl)aminosulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino oder eine Gruppe R⁴X¹ ist,

worin X¹ eine direkte Bindung, C₂₋₄-Alkanoyl, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁷R⁸ oder SO₂R⁹ (worin R⁵ und R⁷ jeweils unabhängig Wasserstoff oder C₂₋₄-Alkyl sind und R⁶, R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig C₁₋₄-Alkyl sind und worin R⁴ an R⁶, R⁸ oder R⁹ gebunden ist) ist; und C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkanoyloxy, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Nitro und C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl;

R³ Hydroxy, Halogen, Nitro, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, C₁₋₃-Alkyl, Cyano, Amino oder R¹⁰X² ist,

worin X² O, CH₂, S, SO, SO₂, NR¹¹CO, CONR¹², SO₂NR¹³, NR¹⁴SO₂ oder NR¹⁵ ist (wobei R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) oder X₂ eine direkte Bindung ist; und

R¹⁰ aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:

1) Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl, das mit einer oder mehreren Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig aus Hydroxy, Fluor und Amino ausgewählt sind;

2) C₁₋₅-AlkylX³COR¹⁶ (worin X³ O oder NR¹⁷ ist (worin R¹⁷ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl ist) und R¹⁶ C₁₋₃-Alkyl, NR¹⁸R¹⁹ oder OR²⁰ ist (worin R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind));

3) C₁₋₅-AlkylX⁴R²¹ (worin X⁴ O, S, SO, SO₂, OCO, NR²²CO, CONR²³, SO₂NR²⁴, NR²⁵SO₂ oder NR²⁶ ist (worin R²², R²³, R²⁴, R²⁵ und R²⁶ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R²¹ Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählt sind, und wobei die heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Hydroxyalkyl und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählt sind);

4) C₁₋₅-AlkylX⁵C₁₋₅-alkylX⁶R²⁷ (worin X⁵ und X⁶ jeweils unabhängig O, S, SO, SO₂, NR²⁸CO, CONR²⁹, SO₂NR³⁰, NR³¹SO₂ oder NR³² sind (worin R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹ und R³² jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R²⁷ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl ist);

5) C₁₋₅-AlkylR³³ (worin R³³ eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Hydroxyalkyl und C₁₋₄-Alkoxy ausgewählt sind);

6) C₂₋₅-AlkenylR³³ (worin R³³ wie hier vorstehend definiert ist);

7) C₂₋₅-AlkylR³³ (worin R³³ wie hier vorstehend definiert ist);

8) R³⁴ (worin R³⁴ eine Pyridongruppe, eine Phenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind, wobei die Pyridon-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe bis zu 5 Substituenten tragen kann, die unabhängig aus Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, C₁₋₄-Aminoalkyl, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Hydroxyalkoxy, Carboxy, Cyano, CONR³⁵R³⁶ und NR³⁷COR³⁸ ausgewählt sind (worin R³⁵, R³⁶, R³⁷ und R³⁸ je-

weils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind));

9) C₁₋₅-AlkylR³⁴ (worin R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

10) C₂₋₅-AlkenylR³⁴ (worin R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

11) C₂₋₅-AlkylR³⁴ (worin R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

12) C₁₋₅-AlkylX⁷R³⁴ (worin X⁷ O, S, SO, SO₂, NR³⁹CO, CONR⁴⁰, SO₂NR⁴¹, NR⁴²SO₂ oder NR⁴³ ist (worin R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² und R⁴³ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

13) C₂₋₅-AlkenylX⁸R³⁴ (worin X⁸ O, S, SO, SO₂, NR⁴⁴CO, CONR⁴⁵, SO₂NR⁴⁶, NR⁴⁷SO₂ oder NR⁴⁸ ist (worin R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ und R⁴⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

14) C₂₋₅-AlkylX⁹R³⁴ (worin X⁹ O, S, SO, SO₂, NR⁴⁹CO, CONR⁵⁰, SO₂NR⁵¹, NR⁵²SO₂ oder NR⁵³ ist (worin R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² und R⁵³ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist); und

15) C₁₋₃-AlkylX¹⁰C₁₋₃-alkylR³⁴ (worin X¹⁰ O, S, SO, SO₂, NR⁵⁴CO, CONR⁵⁵, SO₂NR⁵⁶, NR⁵⁷SO₂ oder NR⁵⁸ ist (worin R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ und R⁵⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

16) R³³ (wobei R³³ wie hier vorstehend definiert ist); und

17) C₁₋₃-AlkylX¹⁰C₁₋₃-alkylR³³ (worin X¹⁰ und R³³ wie hier vorstehend definiert sind));

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;

m 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;

als freie Base oder Salze davon.

[0013] Ein Aspekt der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R² C₁₋₃-Alkyl, Halogen, Cyano, Nitro, Carbamoyl, N-C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Aminosulfonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder eine Gruppe R⁴X¹ ist, worin X¹ CONR⁵R⁶ ist (worin R⁵ Wasserstoff oder C₁₋₂-Alkyl ist und R⁶ C₁₋₄-Alkyl ist und worin R⁴ an R⁶ gebunden ist); und n 0, 1 oder 2 ist.

[0014] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt Verbindungen der Formel I bereit worin R³ R¹⁰X² ist, worin X² O ist; und

R¹⁰ aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:

1) Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl;

3) C₁₋₅-AlkylX⁴R²¹ (worin X⁴ O oder NR²⁶ ist (worin R²¹ und R²⁶ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sind);

4) C₁₋₅-AlkylX⁵C₁₋₅-alkylR²⁷ (worin X⁵ und X⁶ O sind und R²⁷ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl ist);

5) C₁₋₅-AlkylR³³ (worin R³³ eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind);

9) C₁₋₅-AlkylR³⁴ (worin R³⁴ eine 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe bis zu 5 Substituenten tragen kann, die unabhängig aus Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, C₁₋₄-Aminoalkyl, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Hydroxyalkoxy, Carboxy, Hydroxy, Cyano, CONR³⁵R³⁶ und NR³⁷COR³⁸ ausgewählt sind (worin R³⁵, R³⁶, R³⁷ und R³⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind);

17) C₁₋₃-AlkylX¹⁰C₁₋₃-alkylR³³ (worin X¹⁰ O ist und R³³ eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind);

m 0, 1 oder 2 ist.

[0015] Unter einem weiteren Aspekt der Erfindung werden die folgenden Verbindungen bereitgestellt:

3-[6-(2-Methoxyethoxy)isochinolin-1-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril,

3-{6-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]isochinolin-1-yl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril,

2-Hydroxy-3-thieno-[2,3-d]pyrimidin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäuremethylester und

2-Hydroxy-3-(5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäuremethylester

als freie Base oder Salze davon und

3-{6-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]isochinolin-1-yl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitriltrifluoracetat.

[0016] Nachstehend sind Definitionen verschiedener Begriffe aufgelistet, die in der Beschreibung und den Ansprüchen zur Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0017] Um Zweifel auszuschließen, sollte selbstverständlich sein, dass, wenn in dieser Beschreibung eine Gruppe als "wie hier vorstehend definiert" oder "hier vorstehend definiert" charakterisiert wird, die besagte Gruppe die erste auftretende und weiteste Definition sowie jede und alle der bevorzugten Definitionen dieser

Gruppe umfasst. Um Zweifel auszuschließen, sollte selbstverständlich sein, dass in dieser Beschreibung "C₁₋₅" eine Kohlenstoffgruppe bedeutet, die 1, 2, 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatome enthält. Wenn nicht anders angegeben, umfasst in dieser Beschreibung der Begriff "Alkyl" sowohl gerade als auch verzweigt-kettige Alkylgruppen. C₁₋₅-Alkyl kann Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, t-Pentyl, neo-Pentyl sein. Der Begriff "Alkoxy", wie hier verwendet, beinhaltet, wenn nicht anders angegeben, "Alkyl"-O-Gruppen, in denen "Alkyl" wie hier vorstehend definiert ist. C₁₋₅-Alkoxy kann Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, s-Butoxy, t-Butoxy, n-Pentyloxy, 1-Pentyloxy, t-Pentyloxy, neo-Pentyloxy sein. Der Begriff "Alkanoyl", wie hier verwendet, beinhaltet, wenn nicht anders angegeben, Formyl und AlkylC=O-Gruppen, in denen "Alkyl" wie hier vorstehend definiert ist, zum Beispiel ist C₂-Alkanoyl Ethanoyl und bezieht sich auf CH₃C=O, C₁-Alkanoyl ist Formyl und steht für CHO. In dieser Beschreibung enthält, wenn nicht anders angegeben, der Begriff "Alkenyl" sowohl gerade als auch verzweigt-kettige Alkenylgruppen, aber Bezugnahmen auf einzelne Alkenylgruppen, wie 2-Butenyl, sind nur für die geradkettige Version spezifisch. Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff "Alkenyl" vorteilhafterweise auf Ketten mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 4 Atomen. Wenn nicht anders angegeben, umfasst in dieser Beschreibung der Begriff "Alkinyl" sowohl gerade als auch verzweigt-kettige Alkinylgruppen, aber Bezugnahmen auf einzelne Alkinylgruppen, wie 2-Butinyl, sind nur für die geradkettige Version spezifisch. Wenn nicht anderweitig angegeben, bezieht sich der Begriff "Alkinyl" vorteilhafterweise auf Ketten mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 4 Atomen.

[0018] Wenn nicht anderweitig angegeben, kann in dieser Beschreibung der Begriff "5- oder 6-gliedriger aromatischer, gesättigter oder ungesättigter Ring mit Atomen, die unabhängig voneinander aus C, N, O oder S ausgewählt sind" Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Thienyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Piperidonyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Thiophenyl, Tetrahydropyranyl, Thiomorpholinyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl sein, ist aber nicht darauf beschränkt. Wenn nicht anderweitig angegeben, kann in dieser Beschreibung der Begriff "5-gliedriger aromatischer oder 5- oder 6-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring mit Atomen, die unabhängig voneinander aus C, N, O oder S ausgewählt sind" Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Piperidonyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl sein, ist aber nicht darauf beschränkt. Wenn nicht anders angegeben, umfasst in dieser Beschreibung der Begriff "5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe gesättigt oder ungesättigt sein kann" sowohl heteroaromatische Ringe als auch heterocyclische Ringe, die gesättigt sind. Beispiele für solche heterocyclischen Gruppen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Furyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Thienyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Piperidonyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl. Wenn nicht anders angegeben, kann in dieser Beschreibung der Begriff "5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, Imidazolidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Piperidonyl, Pyrazolidinyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydropyranyl oder Thiomorpholinyl sein, ist aber nicht darauf beschränkt. Wenn nicht anderweitig angegeben, kann in dieser Beschreibung der Begriff "5- oder 6-gliedrige aromatische, heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Heteroatomen, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind" Furyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thienyl sein, ist aber nicht darauf beschränkt. Wenn nicht anderweitig angegeben, kann in dieser Beschreibung der Begriff "5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind" Furyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thienyl sein, ist aber nicht darauf beschränkt. Wenn nicht anderweitig angegeben, kann in dieser Beschreibung der Begriff Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod sein.

[0019] Um Zweifel auszuschließen, sollte selbstverständlich sein, dass, wenn X² beispielsweise eine Gruppe der Formel NR¹¹CO ist, das Stickstoffatom, das die R¹¹-Gruppe trägt, an den Chinazolinring gebunden ist und die Carbonylgruppe (CO) an R¹⁰ gebunden ist, wohingegen, wenn X² zum Beispiel eine Gruppe der Formel CONR¹² ist, die Carbonylgruppe an den Chinazolinring gebunden ist und das Stickstoffatom, das die R¹²-Gruppe trägt, an R¹⁰ gebunden ist. Eine ähnliche Übereinkunft gilt für die anderen zweiatomigen X²-Verknüpfungsgruppen, wie NR¹⁴SO₂ und SO₂NR¹³. Wenn X² NR¹⁵ ist, ist es das Stickstoffatom, das die R¹⁵-Gruppe trägt, das an den Chinazolinring und an R¹⁰ gebunden ist. Eine ähnliche Übereinkunft gilt für andere Gruppen. Ferner sollte selbstverständlich sein, dass, wenn X² NR¹⁵ darstellt und R¹⁵ C₁₋₃-AlkoxyC₂₋₃-Alkyl ist, die C₂₋₃-Alkyleinheit an das Stickstoffatom von X² gebunden ist, und eine analoge Übereinkunft gilt für andere Gruppen. Um Zweifel auszuschließen, sollte selbstverständlich sein, dass bei einer Verbindung der Formel I, wenn R¹⁰ zum Beispiel eine Gruppe der Formel C₁₋₅-AlkylX¹⁰C₁₋₅-AlkylR³⁴ ist, die endständige C₁₋₅-Alkyleinheit an X¹⁰ gebunden ist, und

ebenso, wenn zum Beispiel R^{10} eine Gruppe der Formel C_{2-5} -Alkenyl R^{34} ist, die endständige C_{2-5} -Alkenyleinheit an X^2 gebunden ist, und eine analoge Übereinkunft gilt für andere Gruppen. Um Zweifel auszuschließen, sollte selbstverständlich sein, dass, wenn R_{34} einen C_{1-4} -Aminoalkylsubstituenten trägt, die C_{1-4} -Alkyleinheit an R^{34} gebunden ist, wohingegen, wenn R^{34} einen C_{1-4} -Alkylaminosubstituenten trägt, die Aminoereinheit an R^{39} gebunden ist, und eine analoge Übereinkunft gilt für andere Gruppen. Um Zweifel auszuschließen, sollte selbstverständlich sein, dass, wenn X^1 C_{2-4} -Alkanoyl ist, die Carbonyleinheit an die heteroaromatischen Oxindolgruppe gebunden ist und die Alkyleinheit an R^4 gebunden ist, und eine analoge Übereinkunft gilt für andere Gruppen.

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel I, wie hierin vorstehend definiert, ebenso wie deren Salze. Salze für die Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen sind pharmazeutisch annehmbare Salze, aber andere Salze können zur Herstellung der Verbindungen der Formel I geeignet sein. Sowohl organische als auch anorganische Säuren können eingesetzt werden, um nicht-toxische, pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen herzustellen. Zusätzlich ist ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen ein Alkalimetallsalz, ein Erdalkalimetallsalz oder ein Salz mit einer organischen Base.

[0021] Einige Verbindungen der Formel I können chirale Zentren und/oder geometrische isomere Zentren (E- und Z-Isomere) haben, und es sollte selbstverständlich sein, dass die Erfindung alle diese optischen, diastereoisomeren und geometrischen Isomere umfasst, die GSK3-Hemmaktivität besitzen.

[0022] Es sollte selbstverständlich sein, dass die vorliegende Erfindung auch jede und alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I betrifft.

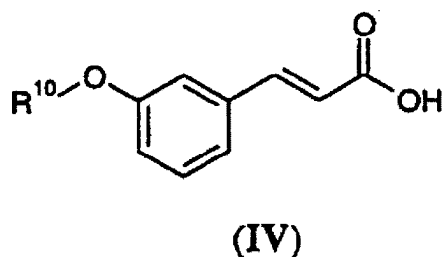
Herstellungsverfahren

[0023] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I. Es sollte selbstverständlich sein, dass in der gesamten folgenden Beschreibung solcher Verfahren, wenn angemessen, geeignete Schutzgruppen an die verschiedenen Reaktanten und Zwischenprodukten in einer Weise, die für einen Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese leicht verständlich ist, angefügt und anschließend davon entfernt werden. Herkömmliche Verfahren zur Verwendung solcher Schutzgruppen sowie Beispiele für geeignete Schutzgruppen sind zum Beispiel in "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999, beschrieben.

Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten

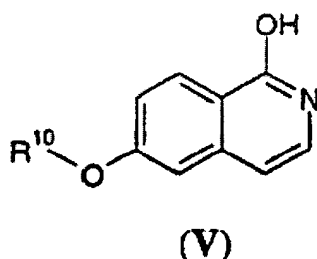


(i) Die Alkylierung einer Verbindung der Formel II mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, z.B. $R^{10}-L^1$, worin R^{10} wie hier vorstehend definiert ist und L^1 eine Abgangsgruppe, wie ein Halogen, z.B. Brom, Chlor, oder eine Alkan- oder Arensulfonyloxygruppe, z.B. eine p-Toluolsulfonyloxygruppe, ist, um eine Verbindung der Formel III herzustellen, kann in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, Methylenchlorid oder Acetonitril, in Anwesenheit einer geeigneten Base, wie Kaliumcarbonat oder Triethylamin, durchgeführt werden, und die Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen $+20^\circ\text{C}$ und $+130^\circ\text{C}$ erfolgen.



(ii) Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit Malonsäure, um eine Verbindung der Formel IV herzustellen, kann in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Pyridin oder Collidin, in Gegenwart einer geeigneten

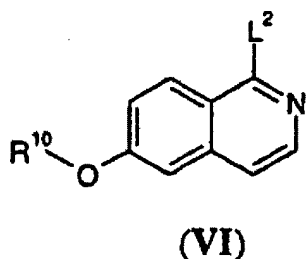
ten Base, wie Piperidin oder Morpholin, durchgeführt werden, und die Reaktion kann bei einer Temperatur zwischen +20°C und +130°C erfolgen, gefolgt von einer Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure.



(iii) Die Cyclisierung einer Verbindung der Formel IV zu einer Verbindung der Formel V kann durchgeführt werden mittels

(a) Umwandeln der Säurefunktion in einer Verbindung der Formel IV in das entsprechende Säurechlorid unter Verwendung eines geeigneten Chlorierungsreagens, wie Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, gefolgt von einer Behandlung mit einem geeignetem Azid, z.B. Natriumazid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Wasser oder Gemischen davon, um das entsprechende Acylazid herzustellen, gefolgt von

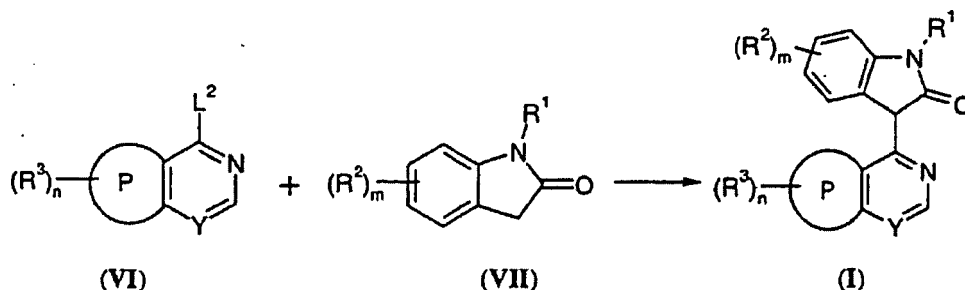
(b) Cyclisieren der Acylazid-Verbindung zu der Verbindung der Formel V in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diphenylether, bei einer Reaktionstemperatur zwischen +150°C und +260°C.



(iv) Die Umwandlung einer Verbindung der Formel V in eine Verbindung der Formel VI, worin L² eine geeignete Abgangsgruppe ist, wie ein Halogen, z.B. Chlor oder Brom, kann mit einem geeigneten Halogenierungsreagens, wie Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Phosphorylchlorid oder Aluminiumtribromid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Chloroform, Toluol, oder unter Verwendung des unverdünnten Halogenierungsreagens ausgeführt werden.

Verfahren zur Herstellung von Endprodukten

[0024] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und von Salzen davon durch Umsetzen einer Verbindung der Formel VI, worin L² eine Abgangsgruppe ist und worin P, Y, R³ und n wie in der allgemeinen Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel VII, wobei R¹, R² und m wie in der allgemeinen Formel I definiert sind



[0025] Die Umsetzung des Verfahrens kann in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ether, z.B. Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, einem aromatischem Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Toluol, oder einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin-2-on oder Dimethylsulfoxid, durchgeführt werden, und die Umsetzung wird geeigneterweise bei einer Temperatur im Bereich von +10 bis +150°C, vorzugsweise im Bereich von +20 bis +90°C, durchgeführt. Die Umsetzung wird vorteilhaft in Anwesenheit einer Base durchgeführt. Eine solche Base kann aus der Gruppe der organischen Aminbasen, wie Pyridin, 2,6-Lutidin, Collidin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Morpholin, N-Methylmorpholin

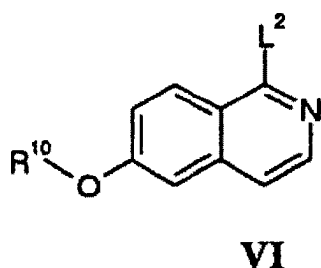
oder Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en, Tetramethylguanidin ausgewählt oder ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -hydroxid, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, sein. Alternativ kann eine solche Base ein Alkalimetallhydrid, wie Natriumhydrid, oder ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallamid, wie Natriumamid, Natriumbis-(trimethylsilyl)amid, Kaliumamid oder Kaliumbis-(trimethylsilyl)amid, sein.

[0026] Wenn gewünscht ist, das Säuresalz zu erhalten, kann die freie Base mit einer Säure unter Verwendung herkömmlicher Verfahren behandelt werden.

Zwischenprodukte

[0027] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner neue Zwischenprodukte und die Verwendung dieser Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, wie hier vorstehend definiert.

[0028] Unter einem Aspekt der Erfindung ist das Zwischenprodukt eine Verbindung der Formel VI



worin:

L^2 Halogen ist;

R^{10} aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:

- 1) Wasserstoff oder C_{1-5} -Alkyl, das mit einer oder mehreren Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig aus Hydroxy, Fluor und Amino ausgewählt sind;
- 2) C_{1-5} -Alkyl X^3COR^{16} (worin X^3 O oder NR^{17} ist (worin R^{17} Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl ist) und R^{16} C_{1-3} -Alkyl, $NR^{18}R^{19}$ oder OR^{20} ist (worin R^{18} , R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl sind));
- 3) C_{1-5} -Alkyl X^4R^{21} (worin X^4 O, S, SO, SO_2 , OCO, $NR^{22}CO$, $CONR^{23}$, SO_2NR^{24} , $NR^{25}SO_2$ oder NR^{26} ist (worin R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} und R^{26} jeweils unabhängig Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl sind) und R^{21} Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die C_{1-3} -Alkylgruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus OxO, Hydroxy, Halogen und C_{1-4} -Alkoxy ausgewählt sind, und wobei die heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl und C_{1-4} -Alkoxy ausgewählt sind);
- 4) C_{1-5} -Alkyl X^5C_{1-5} -alkyl X^6R^{27} (worin X^5 und X^6 jeweils unabhängig O, S, SO, SO_2 , $NR^{28}CO$, $CONR^{29}$, SO_2NR^{30} , $NR^{31}SO_2$ oder NR^{32} sind (worin R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} und R^{32} jeweils unabhängig Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl sind) und R^{27} Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl ist);
- 5) C_{1-5} -Alkyl R^{33} (worin R^{33} eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Hydroxyalkyl und C_{1-4} -Alkoxy ausgewählt sind);
- 6) C_{2-5} -Alkenyl R^{33} (worin R^{33} wie hier vorstehend definiert ist);
- 7) C_{2-5} -Alkyl R^{33} (worin R^{33} wie hier vorstehend definiert ist)
- 8) R^{34} (worin R^{34} eine Pyridongruppe, eine Phenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind, wobei die Pyridon-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe bis zu 5 Substituenten tragen kann, die unabhängig aus Hydroxy, Halogen, Amino, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Hydroxyalkyl, C_{1-4} -Aminoalkyl, C_{1-4} -Alkylamino, C_{1-4} -Hydroxyalkoxy, Carboxy, Cyano, $CONR^{35}R^{36}$ und $NR^{37}COR^{38}$ ausgewählt sind (worin R^{35} , R^{36} , R^{37} und R^{38} jeweils unabhängig Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl sind));
- 9) C_{1-5} -Alkyl R^{34} (worin R^{34} wie hier vorstehend definiert ist);
- 10) C_{2-5} -Alkenyl R^{34} (worin R^{34} wie hier vorstehend definiert ist);
- 11) C_{2-5} -Alkyl R^{34} (worin R^{34} wie hier vorstehend definiert ist);
- 12) C_{1-5} -Alkyl X^7R^{34} (worin X^7 O, S, SO, SO_2 , $NR^{39}CO$, $CONR^{40}$, SO_2NR^{41} , $NR^{42}SO_2$ oder NR^{43} ist (worin R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} und R^{43} jeweils unabhängig Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl sind) und R^{34} wie

hier vorstehend definiert ist);

13) C₂₋₅-AlkenylX⁸R³⁴ (worin X⁸ O, S, SO, SO₂, NR⁴⁴CO, CONR⁴⁵, SO₂NR⁴⁶, NR⁴⁷SO₂ oder NR⁴⁸ ist (worin R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ und R⁴⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

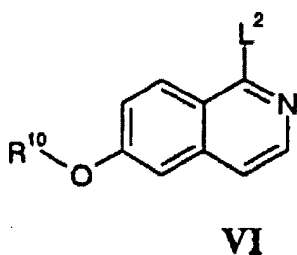
14) C₂₋₅-AlkylX⁹R³⁴ (worin X⁹ O, S, SO, SO₂, NR⁴⁹CO, CONR⁵⁰, SO₂NR⁵¹, NR⁵²SO₂ oder NR⁵³ ist (worin R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² und R⁵³ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist); und

15) C₁₋₃-AlkylX¹⁰C₁₋₃-alkylR³⁴ (worin X¹⁰ O, S, SO, SO₂, NR⁵⁴CO, CONR⁵⁵, SO₂NR⁵⁶, NR⁵⁷SO₂ oder NR⁵⁸ ist (worin R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ und R⁵⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind) und R³⁴ wie hier vorstehend definiert ist);

16) R³³ (wobei R³³ wie hier vorstehend definiert ist); und

17) C₁₋₃-AlkylX¹⁰C₁₋₃-alkylR³³ (worin X¹⁰ und R³³ wie hier vorstehend definiert sind).

[0029] Unter einem anderen Aspekt der Erfindung ist das Zwischenprodukt eine Verbindung der Formel VI



worin:

L² Halogen ist;

R¹⁰ aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:

1) Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl;

3) C₁₋₅-AlkylX⁴R²¹ (worin X⁴ O oder NR²⁶ ist (worin R²¹ und R²⁶ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sind);

4) C₁₋₅-AlkylX⁵C₁₋₅-alkylX⁶R²⁷ (worin X⁵ und X⁶ O sind und R²⁷ Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl ist);

5) C₁₋₅-AlkylR³³ (worin R³³ eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind);

9) C₁₋₅-AlkylR³⁴ (worin R³⁴ eine 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe bis zu 5 Substituenten tragen kann, die unabhängig aus Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, C₁₋₄-Aminoalkyl, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Hydroxyalkoxy, Carboxy, Hydroxy, Cyano, CONR³⁵R³⁶ und NR³⁷COR³⁸ ausgewählt sind (worin R³⁵, R³⁶, R³⁷ und R³⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind);

17) C₁₋₃-AlkylX¹⁰C₁₋₃-alkylR³³ (worin X¹⁰ O ist und R³³ eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind).

Beispiele

[0030] Die Erfindung wird nun anhand der nachstehenden nichtbeschränkenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

6-(2-Methoxyethoxy)isochinolin-1-ol.

[0031] Zu 3-(2-Methoxyethoxy)benzaldehyd (7,35 g, 40,6 mmol) und Pyridin (65 ml) wurden Malonsäure (8,5 g, 81,7 mmol) und Piperidin (4 ml, 40,6 mmol) zugegeben. Die erhaltene gelbe Lösung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei 80°C erhitzt. Es entwickelte sich Gas, während die Umsetzung ablief. Nach 2,5 Std. ließ man die Umsetzung auf Raumtemperatur abkühlen, und das Rühren wurde über Nacht fortgesetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Vakuum eingeeengt, wobei sich ein Öl ergab. Das Öl wurde mit Eis gerührt und unter langsamer Zugabe von Salzsäure (12 M, 13 ml) verrieben. Der erhaltene gelbe Niederschlag wurde filtriert und mit wässriger Salzsäure (2 M, 3 × 20 ml) gewaschen. Der blassgelbe Feststoff wurde unter Vakuum getrocknet, wobei 8,7 g erhalten wurden. Der Feststoff (8,7 g, 39,2 mmol) wurde in Thionylchlorid (70 ml) und N,N-Dimethylformamid (5 ml) gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach 16 Std. wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dioxan (15 ml) aufgenommen, und die erhaltene Lösung wurde tropfenweise zu einer gerührten Lö-

sung von Natriumazid (7,6 g, 118 mmol) in Dioxan/Wasser (26 ml, 1:1) bei 5°C gegeben. Die erhaltene Suspension wurde für 50 min bei 3°C gerührt, und es wurde Ethylacetat (100 ml) zugegeben. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2 × 75 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Schichten wurden mit Wasser (20 ml) und Salzlösung (30 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Diphenylether (30 ml) wurde zugegeben, und das Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt. Die Acylazid-Lösung in Diphenylether wurde über 15 min bei 215°C zu Diphenylether (70 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2,5 Std unter Rückfluss erhitzt und dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Reaktionslösung wurde Diethylether (100 ml) zugegeben, und der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Der Niederschlag wurde in Methanol/Dichlormethan aufgenommen, an Silicagel (30 g) adsorbiert und mittels Flashchromatographie gereinigt (Gradient: Dichlormethan:Methanol; 98:2 → 95:5). Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingeeengt, wobei sich ein Feststoff ergab. Der Feststoff wurde mit Diethylether verrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, wobei sich 3,15 g (37%) der Titelverbindung ergaben. MS m/z 200(M⁺ + 1).

Beispiel 2

1-Chlor-6-(2-methoxyethoxy)isochinolin

[0032] Zu 6-(2-Methoxyethoxy)isochinolin-1-ol (3,15 g, 14,4 mmol) wurde Phosphortrichlorid (70 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluss erhitzt, wobei sich eine nahezu undurchsichtige braune Lösung ergab. Nach 2 Std. unter Rückfluss wurde die Lösung unter Vakuum eingeeengt, bis 20 ml verblieben, und auf Eiswasser (100 ml) gegossen. Der pH der erhaltenen Mischung wurde durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat auf 6,5 eingestellt, und sie wurde mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen und unter Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelbbraune Feststoff wurde in Dichlormethan aufgenommen, an Silicagel adsorbiert und mittels Flashchromatographie (Gradient: Hexan/Ethylacetat, 60:40 → 40:60) gereinigt, wobei sich nach Trocknung unter Vakuum 2,73 g (80%ige Ausbeute) der Titelverbindung als blassgelber Feststoff ergaben. MS (AP⁺), 238 (100, M⁺ + 1), 202 (33), 179 (33).

Beispiel 3

3-[6-(2-Methoxyethoxy)isochinolin-1-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril

[0033] Zu einer Lösung von 5-Cyanooxindol (400 mg, 2,53 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre wurde N,N,N',N'-Tetramethylethylen-diamin (764 ml, 5,06 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde auf -71°C gekühlt, und Lithiumdiisopropylamid (3,87 ml, 5,06 mmol, 1,5 M in Cyclohexan) wurde langsam zugegeben, wobei sich eine lebhaft gelbe Lösung ergab. Es wurde eine Lösung von 1-Chlor-6-(2-methoxyethoxy)-isochinolin (661 mg, 2,78 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) zugegeben, und die Reaktionslösung wurde für 30 min bei -7,5°C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann zum Sieden unter Rückfluss gebracht. Nach 7,5 Std. wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, und eine wässrige Ammoniumchloridlösung wurde hinzugefügt. Die erhaltene orange Lösung wurde unter Vakuum eingeeengt. Es wurde Dichlormethan zugefügt, und der gebildete rot-orangefarbene Niederschlag wurde abfiltriert. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der erhaltene orange Feststoff wurde mit dem rot-orangefarbenen Niederschlag vereinigt und mit Methanol/Dichlormethan gemischt. Der Niederschlag wurde mit Methanol gewaschen. Die Mutterlauge wurde an Silicagel adsorbiert und mittels Flashchromatographie (Gradient: Dichlormethan/Methanol, 99:1 → 97:3) gereinigt, wobei 30 mg Produkt erhalten wurden. Das Flashchromatographieprodukt wurde mit dem Niederschlag vereinigt, und der Feststoff wurde mit Diethylether verrieben und unter Vakuum getrocknet, wobei sich 463 mg (51%ige Ausbeute) der Titelverbindung als orangefarbener Feststoff ergaben: Schmp. 214-219°C. MS (AP⁺) m/z 360 (M⁺ + 1).

Beispiel 4

3-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]benzaldehyd

[0034] Zu einer Lösung von 3-Hydroxybenzaldehyd (5,0 g, 41 mmol) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) wurde Brom-2-(2-methoxyethoxy)ethan (6,0 ml, 45 mmol) zugegeben, gefolgt von einer Zugabe von festem Kaliumcarbonat (17 g, 122 mmol). Die erhaltene Aufschlämmung wurde unter Stickstoff für 19 Std. bei 57°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit

Methanol gewaschen, und das Filtrat wurde unter Vakuum auf ~ 50 ml eingeeengt und in Wasser (200 ml) gegossen. Die Lösung wurde mit Salzsäure (1 M) auf einen pH von 4 angesäuert und mit Ethylacetat (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit wässrigem Kupfersulfat (75 ml), Wasser (100 ml) und Salzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum zu einem viskosen Öl eingeeengt. Das Öl wurde unter Vakuum getrocknet, wobei 9,3 g (99%ige Ausbeute) der Titelverbindung als gelbbraunes Öl erhalten wurden.

Beispiel 5

3-13-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]phenyl}acrylsäure

[0035] Zu einer Lösung von 3-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-benzaldehyd (9,18 g, 40,9 mmol) in Pyridin (70 ml) unter Stickstoff wurde Malonsäure (8,69 g, 81,9 mmol) zugegeben, gefolgt von Piperidin (4,13 ml, 40,9 mmol). Die Reaktionsmischung wurde für 3 Std. bei 85°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur unter Rühren belassen. Die Reaktionslösung wurde zu einem Öl eingeeengt und über Nacht unter Hochvakuum belassen, um das restliche Pyridin zu entfernen. Zu dem Öl wurde Eis (120 g) gegeben, und unter kräftigem Rühren wurde konzentrierte Salzsäure (13 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid (3 × 65 ml) extrahiert, und die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (60 ml) und Salzlösung (60 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Öl wurde im Hochvakuum getrocknet, wobei 10,8 g (99%ige Ausbeute) der Titelverbindung erhalten wurden. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (br s, 1 H), 7,56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 7,28 (m, 3 H), 6,99 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,14 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,75 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,60 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,36 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H).

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆, TFA-d) δ 9,98 (s, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 4,18 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,76 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,60 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H).

Beispiel 6

6-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-2H-isochinolin-1-on

[0036] Zu 3-[3-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]phenyl]acrylsäure (10,7 g, 40,4 mmol) wurden Thionylchlorid (60 ml) und N,N-Dimethylformamid (5 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde für 15 Std. unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde getrocknet, eingeeengt, und das erhaltene Öl wurde in 1,4-Dioxan (25 ml) aufgenommen und tropfenweise während 15 min zu einer Lösung von Natriumazid (7,87 g, 121 mmol) in Wasser/Dioxan (28 ml, 1:1) bei 0°C gegeben. Die Suspension wurde 30 min bei 0°C gerührt, danach wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (3 × 150 ml) extrahiert, und die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (75 ml) und Salzlösung (75 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsvolumen, das Azid enthielt, wurde unter Vakuum eingeeengt, Diphenylether (20 ml) wurde zugegeben, und das restliche Ethylacetat wurde unter Vakuum entfernt. Die Diphenylether-Lösung des Azids wurde tropfenweise während 20 min zu heißem Diphenylether (65 ml, 230°C) gegeben, und die erhaltene Lösung wurde 2 Std. unter Rückfluss (-260°C) erhitzt und dann bei Raumtemperatur über Nacht unter Rühren belassen. Hexan wurde zur Reaktionslösung zugegeben, und das Produkt fiel als schwarzes Öl aus. Das Öl wurde an Silicagel voradsorbiert und mittels Flashchromatographie (Lösemittelgradient: Methanol/Methylenchlorid, 2:98 → 4:96) gereinigt, wobei sich nach Einengen und Trocknen der entsprechenden Fraktionen 3,4 g (32%ige Ausbeute) der Titelverbindung als gelber Feststoff ergaben. MS (AP⁺) m/z 264 (M⁺ + 1).

Beispiel 7

1-Chlor-6-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]isochinolin

[0037] Phosphortrichlorid (60 ml) und 6-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]-2H-isochinolin-1-on (3,38 g, 14,3 mmol) wurden unter Rückfluss unter einer Stickstoffatmosphäre für 2 Std. gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Vakuum eingeeengt, bis 10 ml übrig blieben. Das erhaltene Öl wurde auf Eiswasser (80 ml) gegossen und für 1 Std. gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Methylenchlorid (3 × 80 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Öl wurde an Silicagel voradsorbiert und mittels Flashchromatographie (Gradient: Hexan/Ethylacetat, 6:4 → 4:6) gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingeeengt und getrocknet, wobei sich 1,24 g (30%ige Ausbeute) der Titelverbindung als wachsartiger Feststoff ergaben. MS (AP⁺) m/z 282 (M⁺ + 1)

Beispiel 8

3-{6-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]isochinolin-1-yl}-2-oxo-2, 3-dihydro-1H-indol-5-carbonitriltrifluoracetat

[0038] Eine Suspension von Natriumhydrid (92 mg, 3,55 mmol, 95% Pulver) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde langsam über eine Kanüle zu einer Lösung von 2-Oxo-5-indolincarbonitril (292 mg, 1,85 mmol) in Tetrahydrofuran/N-Methylpyrrolidinon (15 ml, 2:1) unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 25 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Chlor-6-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]isochinolin (400 mg, 1,42 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von Salzsäure (1 M) gequenchet und unter Vakuum zu einer Aufschlammung eingeengt. Die Aufschlammung wurde mit Acetonitril (5 ml) verdünnt und mittels präg. RP-HPLC(C18-2"-Säule, Gradient: Acetonitril/Wasser; 20:80 → 0:100 + 0,1% TFA) gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei sich 193 mg (27%ige Ausbeute) der Titelverbindung als ein orangefarbenes Trifluoracetat-Salz ergaben. MS (AP⁺) m/z 404 (M + 1).

Beispiel 9

2-Hydroxy-3-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäuremethylester

[0039] Natrium-tert.-butoxid (40,3 mg, 0,42 mmol) und Methyl-2-oxo-5-indolincarboxylat (17,6 mg, 0,092 mmol) in N-Methylpyrrolidinon (1 ml) wurden unter einer Stickstoffatmosphäre für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 4-Chlorthieno[2,3-d]pyrimidin (0,1 ml, 0,84 M, entsprechend 14,3 mg, 0,084 mmol) in N-Methylpyrrolidinon wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (20 ml) verdünnt, mit Salzsäure (1 M) angesäuert und mit Ethylacetat (2 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit Methylenchlorid verrieben, wobei 10 mg (36%ige Ausbeute) der Titelverbindung als bronzefarbener Feststoff erhalten wurden. MS (AP⁻) m/z 324 (M - 1).

Beispiel 10

2-Hydroxy-3-(5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäuremethylester

[0040] Die Titelverbindung wurde gemäß dem im Beispiel 9 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Natrium-tert.-butoxid (48 mg, 0,5 mmol), Methyl-2-oxo-5-indolincarboxylat (21 mg, 0,11 mmol) und 4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-Lösung (0,1 ml, 1 M in N-Methylpyrrolidinon, entsprechend 17 mg, 0,1 mmol; beschrieben in: Budesinsky Z., Roubinek F. Collect. Czech. Chem. Commun., 1964, 29, 2341) hergestellt. Das rohe Öl wurde an einer SCX-Säule, die mit Methanol vorgespült worden war, unter Verwendung von Ethylacetat, Methylenchlorid, Methylenchlorid/Methanol 1:1 und Methanol/Ammoniak (2 M, wässr.) als Elutionslösungsmittel gereinigt.

[0041] Das Produkt wurde mit Diethylether verrieben und unter Hochvakuum getrocknet, wobei 7 mg (22%ige Ausbeute) der Titelverbindung als Feststoff erhalten wurden. MS (AP⁺) m/z 324,1 (M + 1).

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0042] Unter einem Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I als freie Base oder Salze davon umfasst, zur Verwendung bei der Vorbeugung und/oder Behandlung von mit Demenz zusammenhängenden Erkrankungen, Alzheimer-Krankheit und anderen, nachstehend aufgeführten Zuständen bereitgestellt.

[0043] Die Zusammensetzung kann in einer Form vorliegen, die geeignet ist zur oralen Verabreichung, zum Beispiel als Tablette, Pille, Sirup, Pulver, Granulat oder Kapsel, zur parenteralen Injektion (einschließlich intravenös, subkutan, intramuskulär, intramaskulär oder Infusion) als sterile Lösung, Suspension oder Emulsion, zur topischen Verabreichung als Salbe, Pflaster oder Creme oder zur rektalen Verabreichung als Zäpfchen.

[0044] Im Allgemeinen können die vorstehenden Zusammensetzungen auf herkömmliche Weise unter Verwendung pharmazeutischer Träger oder Verdünnungsmittel hergestellt werden. Geeignete tägliche Dosen der Verbindungen der Formel I bei der Behandlung eines Säugers, einschließlich eines Menschen, sind etwa 0,01 bis 250 mg/kg Körpergewicht bei peroraler Verabreichung und etwa 0,001 bis 250 mg/kg Körpergewicht bei

parenteraler Verabreichung. Die übliche Tagesdosis der Wirkstoffe schwankt innerhalb eines breiten Bereichs und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der zugehörigen Indikation, dem Verabreichungsweg, dem Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten, und kann von einem Arzt bestimmt werden.

Medizinische Verwendung

[0045] Es wurde überraschenderweise entdeckt, dass die in der vorliegenden Erfindung definierten Verbindungen als freie Base oder Salze davon zur Therapie verwendbar sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Hemmung der Glykogensynthasekinase-3 (GSK3). Dementsprechend wird erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Zuständen verwendbar sind, die mit der Aktivität der Glykogensynthasekinase-3 zusammenhängen, d.h. die Verbindungen können dazu verwendet werden, eine hemmende Wirkung auf die GSK3 bei Säugern, einschließlich Mensch, zu erzeugen, die einer solchen Vorbeugung und/oder Behandlung bedürfen. GSK-3 wird im zentralen und peripheren Nervensystem und in anderen Geweben stark exprimiert. Folglich wird erwartet, dass erfindungsgemäße Verbindungen sich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Zuständen eignen, die mit der Glykogensynthasekinase-3 im zentralen und peripheren Nervensystem zusammenhängen. Insbesondere wird erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und/oder Behandlung von mit Demenz zusammenhängenden Erkrankungen und Alzheimer-Krankheit geeignet sind. Die mit Demenz zusammenhängenden Erkrankungen sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus frontotemporaler Demenz des Parkinsontyps, Guam-Parkinsondemenz-Komplex, HIV-Demenz, von Neurofibrillenbündeln (neurofibrillary tangles) begleiteten Pathologien, Prädemenz-Zuständen, vaskulärer Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, frontotemporaler Demenz und Dementia Pugilistica besteht. Von den erfindungsgemäßen Verbindungen wird auch erwartet, dass sie für die Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und/oder Behandlung von amyotropher Lateralsklerose, kortikobasaler Degeneration, Down-Syndrom, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit, postenzephalischem Parkinsonismus, progressiver supranukleärer Lähmung, Pick-Krankheit, Niemann-Pick-Krankheit, Schlaganfall, Kopftrauma und anderen chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, Bipolarerkrankung, affektiven Störungen, Depression, Schizophrenie, kognitiven Störungen, Haarausfall und zur kontrazeptiven Medikation geeignet sind. Von den erfindungsgemäßen Verbindungen wird weiter erwartet, dass sie für die Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und/oder Behandlung von schwacher kognitiver Störung, altersbedingter Gedächtnisstörung, altersbedingter kognitiver Abnahme, kognitiver Störung ohne Demenz, schwacher kognitiver Abnahme, schwacher neurokognitiver Abnahme, Vergesslichkeit im hohen Alter, Gedächtnisstörung und kognitiver Störung und androgenetischer Alopezie geeignet sind.

[0046] Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung umfasst der Begriff "Therapie" auch "Vorbeugung", wenn nicht speziell anders angegeben. Die Begriffe "therapeutisch" und "zur Therapie" sollen dementsprechend verstanden werden.

[0047] Die Erfindung stellt außerdem ein Verfahren zur Vorbeugung und/oder Behandlung von mit Demenz zusammenhängenden Erkrankungen, Alzheimer-Krankheit und Zuständen, die mit Glykogensynthasekinase-3 in Verbindung stehen, sowie anderen vorstehend aufgeführten Zuständen bereit, umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, wie hier vorstehend definiert, an einen Säuger, einschließlich einen Menschen, der einer solchen Vorbeugung und/oder Behandlung bedarf.

Nicht-medizinische Verwendung

[0048] Zusätzlich zu ihrer Verwendung in der therapeutischen Medizin sind die Verbindungen der Formel I als freie Base oder Salze davon als pharmakologische Werkzeuge bei der Entwicklung und Standardisierung von In-vitro- und In-vivo-Testsystemen zur Untersuchung der Wirkungen von Inhibitoren einer mit GSK3 zusammenhängenden Aktivität in Labortieren, wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen, Ratten und Mäusen, als Teil der Forschung nach neuen Therapeutika geeignet.

Pharmakologie

Bestimmung der ATP-Konkurrenz im Scintillation-Proximity-GSK3 β -Assay

GSK3 β -Scintillation-Proximity-Assay

[0049] Die Konkurrenzexperimente wurden in Doppelansätzen mit 10 verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in Mikrotiterplatten mit durchsichtigem Boden (Wallac, Finnland) durchgeführt. Ein biotinyliertes Peptidsubstrat, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund),

wurde in einer Endkonzentration von 1 μM in einen Assaypuffer gegeben, der 1 mU rekombinante humane GSK3 β (Universität Dundee, GB), 12 mM Morpholinpropansulfonsäure (MOPS), pH 7,0, 0,3 mM EDTA, 0,01% p-Mercaptoethanol, 0,004% Brij 35 (ein natürliches Detergenz), 0,5% Glycerin und 0,5 μg BSA/25 μl enthielt. Die Umsetzung wurde durch Zugabe von 0,04 μCi [γ - ^{33}P]ATP (Amersham, GB) und unmarkiertem ATP in einer Endkonzentration von 1 μM und einem Assayvolumen von 25 μl gestartet. Nach einer 20-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Umsetzungen jeweils durch Zugabe von 25 μl Stopplösung beendet, die 5 mM EDTA, 50 μM ATP, 0,1% Triton X-100 und 0,25 mg mit Streptavidin beschichtete Scintillation-Proximity-Assay-(SPA-) Kugeln (Amersham, GB) enthielt. Nach 6 Stunden wurde die Radioaktivität in einem Flüssigszintillationszähler (1450 MicroBeta Trilux, Wallac) bestimmt. Die Hemmkurven wurden mittels nichtlinearer Regression unter Verwendung von GraphPad Prism, USA, ausgewertet. Der K_{m} -Wert von ATP für GSK3 β , der zur Berechnung der Hemmkonstanten (K_i) der verschiedenen Verbindungen verwendet wurde, betrug 20 μM .

[0050] Die folgenden Abkürzungen wurden verwendet:

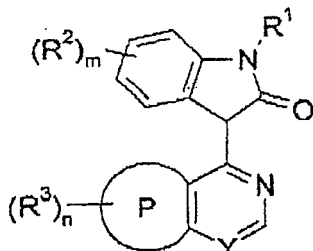
ATP	Adenosintriphosphat
BSA	Rinderserumalbumin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GSK3	Glykogensynthasekinase 3
MOPS	Morpholinpropansulfonsäure
SPA	Scintillation Proximity Assay

Ergebnisse

[0051] Übliche K_i -Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen im Bereich von etwa 0,001 bis etwa 10000 nM. Weitere Werte für K_i liegen im Bereich von etwa 0,001 bis etwa 1000 nM. Weitere Werte für K_i sind im Bereich von etwa 0,001 nM bis etwa 300 nM.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



(I)

worin:

Y CH ist, wenn P ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer, gesättigter oder ungesättigter Ring ist, der Atome enthält, die unabhängig voneinander aus C, N, O oder S ausgewählt sind;

Y N ist, wenn P ein 5-gliedriger aromatischer oder 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Ring ist, der Atome enthält, die unabhängig voneinander aus C, N, O oder S ausgewählt sind;

R¹ Wasserstoff ist;

R² Hydroxy, Halogen, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Nitro, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkanoyloxy, C₂₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkanoylamino, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Carbamoyl, N-C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, N,N-Di(C₁₋₄-alkyl) carbamoyl, Aminosulfonyl, N-C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl, N,N-Di (C₁₋₄-alkyl)aminosulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino oder eine Gruppe R⁴X¹ ist,

worin X¹ eine direkte Bindung, C₂₋₄-Alkanoyl, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁷R⁸ oder SO₂R⁹ (worin R⁵ und R⁷ jeweils unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₂-Alkyl sind und R⁶, R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig C₁₋₄-Alkyl sind und worin R⁴ an R⁶, R⁸ oder R⁹ gebunden ist) ist; und R⁴ Phenyl oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe gesättigt oder ungesättigt sein kann und wobei die Phenyl- oder heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Hydroxy, Halogen, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, C₁₋₃-Alkanoyloxy, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Nitro und C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl ausgewählt sind;

R³ Hydroxy, Halogen, Nitro, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, C₁₋₃-Alkyl, Cyano, Amino oder R¹⁰X² ist, worin X² O, CH₂, S, SO, SO₂, NR¹¹CO, CONR¹², SO₂NR¹³, NR¹⁴SO₂ oder NR¹⁵ ist (wobei R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind), oder X₂ eine direkte Bindung ist; und

R¹⁰ aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:

- 1) Wasserstoff oder C1-5-Alkyl, das mit einer oder mehreren Gruppen substituiert sein kann, die unabhängig aus Hydroxy, Fluor und Amino ausgewählt sind;
 - 2) C1-5-AlkylX3COR16 (worin X3 O oder NR17 ist (worin R17 Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl ist) und R16 C1-3-Alkyl, NR18R19 oder OR20 ist (worin R18, R19 und R20 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind));
 - 3) C1-5-AlkylX4R21 (worin X4 O, S, SO, SO₂, OCO, NR22CO, CONR23, SO₂NR24, NR25SO₂ oder NR26 ist (worin R22, R23, R24, R25 und R26 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind) und R21 Wasserstoff, C1-3-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die C1-3-Alkylgruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen und C1-4-Alkoxy ausgewählt sind, und wobei die heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen, C1-4-Alkyl, C1-4-Hydroxyalkyl und C1-4-Alkoxy ausgewählt sind);
 - 4) C1-5-AlkylX5C1-5-alkylX6R27 (worin X5 und X6 jeweils unabhängig O, S, SO, SO₂, NR28CO, CONR29, SO₂NR30, NR31SO₂ oder NR32 sind (worin R28, R29, R30, R31 und R32 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind) und R27 Wasserstoff oder C1-3-Alkyl ist);
 - 5) C1-5-AlkylR33 (worin R33 eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die unabhängig aus Oxo, Hydroxy, Halogen, C1-4-Alkyl, C1-4-Hydroxyalkyl und C1-4-Alkoxy ausgewählt sind);
 - 6) C2-5-AlkenylR33 (worin R33 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 7) C2-5-AlkynylR33 (worin R33 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 8) R³⁴ (worin R³⁴ eine Pyridongruppe, eine Phenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind, wobei die Pyridon-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe bis zu 5 Substituenten tragen kann, die unabhängig aus Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Hydroxyalkyl, C₁₋₄-Aminoalkyl, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Hydroxyalkoxy, Carboxy, Cyano, CONR³⁵R³⁶ und NR³⁷COR³⁸ ausgewählt sind (worin R³⁵, R³⁶, R³⁷ und R³⁸ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl sind));
 - 9) C₁₋₅-AlkylR34 (worin R34 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 10) C2-5-AlkenylR34 (worin R34 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 11) C2-5-AlkynylR34 (worin R34 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 12) C1-5-AlkylX7R34 (worin X7 O, S, SO, SO₂, NR39CO, CONR40, SO₂NR41, NR42SO₂ oder NR43 ist (worin R39, R40, R41, R42 und R43 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind) und R34 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 13) C2-5-AlkenylX8R34 (worin X8 O, S, SO, SO₂, NR44CO, CONR45, SO₂NR46, NR47SO₂ oder NR48 ist (worin R44, R45, R46, R47 und R48 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind) und R34 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 14) C2-5-AlkynylX9R34 (worin X9 O, S, SO, SO₂, NR49CO, CONR50, SO₂NR51, NR52SO₂ oder NR53 ist (worin R49, R50, R51, R52 und R53 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind) und R34 wie hier vorstehend definiert ist); und
 - 15) C1-3-AlkylX10C1-3-alkylR34 (worin X10 O, S, SO, SO₂, NR54CO, CONR55, SO₂NR56, NR57SO₂ oder NR58 ist (worin R54, R55, R56, R57 und R58 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind) und R34 wie hier vorstehend definiert ist);
 - 16) R33 (wobei R33 wie hier vorstehend definiert ist); und
 - 17) C1-3-AlkylX10C1-3-alkylR33 (worin X10 und R33 wie hier vorstehend definiert sind));
- n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;
m 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;
als freie Base oder ein Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R² C₁₋₃-Alkyl, Halogen, Cyano, Nitro, Carbamoyl, N-C₁₋₄-Alkylcarbamoyl, Aminosulfonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder eine Gruppe R⁴X¹ ist, worin X¹ CONR⁵R⁶ ist (worin R⁵ Wasserstoff oder C₁₋₂-Alkyl ist und R⁶ C₁₋₄-Alkyl ist und worin R⁴ an R⁶ gebunden ist); und
n 0, 1 oder 2 ist.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 2, worin R^3 $R^{10}X^2$ ist, worin X^2 O ist; und

R^{10} aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:

- 1) Wasserstoff oder C1-5-Alkyl;
 - 3) C1-5-AlkylX4R21 (worin X4 O oder NR26 ist (worin R21 und R26 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-3-Alkyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sind));
 - 4) C1-5-AlkylX5C1-5-alkylX6R27 (worin X5 und X6 O sind und R27 Wasserstoff oder C1-3-Alkyl ist);
 - 5) C1-5-AlkylR33 (worin R33 eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind);
 - 9) C1-5-AlkylR34 (worin R34 eine 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, N und S ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe bis zu 5 Substituenten tragen kann, die unabhängig aus Halogen, Amino, C1-4-Alkyl, C1-4-Alkoxy, C1-4-Hydroxyalkyl, C1-4-Aminoalkyl, C1-4-Alkylamino, C1-4-Hydroxyalkoxy, Carboxy, Hydroxy, Cyano, CONR35R36 und NR37COR38 ausgewählt sind (worin R35, R36, R37 und R38 jeweils unabhängig Wasserstoff, C1-4-Alkyl oder C1-3-Alkoxy-C2-3-alkyl sind);
 - 17) C1-3-AlkylX10C1-3-alkylR33 (worin X10 O ist und R33 eine 5- oder 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe mit einem oder zwei Heteroatomen ist, die unabhängig aus O, S und N ausgewählt sind);
- m 0, 1 oder 2 ist.

4. Verbindung, die Folgende ist:

- 3-[6-(2-Methoxyethoxy)isochinolin-1-yl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril,
 - 3-{6-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]isochinolin-1-yl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitril,
 - 2-Hydroxy-3-thieno-[2,3-d]pyrimidin-4-yl-1H-indol-5-carbonsäuremethylester und
 - 2-Hydroxy-3-(5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-1H-indol-5-carbonsäuremethylester
- als freie Base oder ein Salz davon und
- 3-{6-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]isochinolin-1-yl}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbonitriltrifluoracetat.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Verbindung mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln umfasst.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 zur Verwendung bei der Vorbeugung und/oder Behandlung von demenzverwandten Erkrankungen oder Alzheimer-Krankheit.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung in der Therapie.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und/oder Behandlung von demenzverwandten Erkrankungen oder Alzheimer-Krankheit.

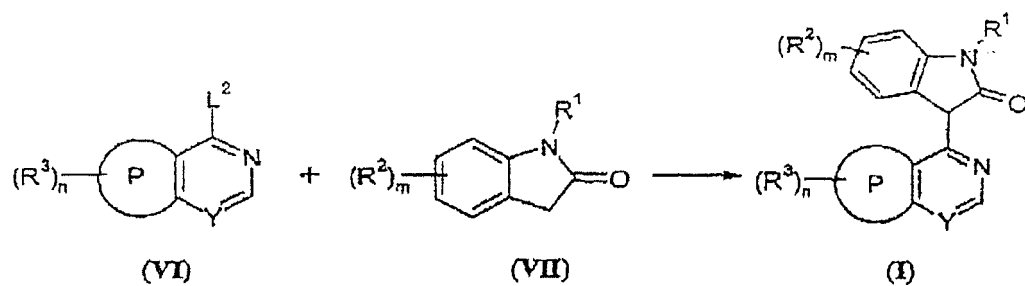
9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die demenzverwandten Erkrankungen aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus frontotemporaler Erkrankung des Parkinsontyps, Guam-Parkinsondemenz-Komplex, HIV-Demenz, Erkrankungen mit assoziierten Neurofibrillenbündeln (neurofibrillary tangles), Prädemenz-Zuständen, vaskulärer Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, frontotemporaler Demenz und Dementia Pugilistica ausgewählt sind.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und/oder Behandlung von amyotropher Lateralsklerose, kortikobasaler Degeneration, Down-Syndrom, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit, postenzephalischem Parkinsonismus, progressiver supranukleärer Lähmung, Pick-Krankheit, Niemann-Pick-Krankheit, Schlaganfall, Kopftrauma und anderen chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, Bipolarerkrankung, affektiven Störungen, Depression, Schizophrenie, kognitiven Störungen, Haarverlust und kontrazeptiver Medikation.

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und/oder Behandlung von schwacher kognitiver Störung, altersbedingter Gedächtnisstörung, altersbedingter kognitiver Abnahme, kognitiver Störung ohne Demenz, schwacher kognitive Abnahme, schwacher neurokognitiver Abnahme, Vergesslichkeit im hohen Alter, Gedächtnisstörung und kognitiver Störung und androgenetischer Alopezie.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, umfassend:
Umsetzen einer Verbindung der Formel VI, worin L^2 eine Abgangsgruppe ist und worin P, Y, R^3 und n wie in der

allgemeinen Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel VII, worin R^1 , R^2 und m wie in der allgemeinen Formel I definiert sind,



in einem geeigneten Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von +10 bis +150°C, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen