



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 032 739 A1** 2009.01.15

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 032 739.2**

(22) Anmeldetag: **13.07.2007**

(43) Offenlegungstag: **15.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/84** (2006.01)

C07C 271/28 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

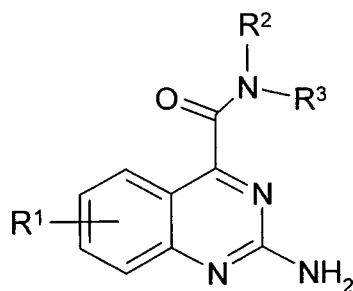
(71) Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64291 Darmstadt, DE; Sirrenberg, Christian, Dr., 64289 Darmstadt, DE; Buchstaller, Hans-Peter, Dr., 64347 Griesheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Chinazolinamidderivate**

(57) Zusammenfassung: Neue Chinazolinamidderivate der Formel I,



worin R¹-R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind HSP90-Inhibitoren und können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt, verwendet werden.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, bei denen HSP90 eine Rolle spielt.

[0003] Die korrekte Faltung und Konformation von Proteinen in Zellen wird durch molekulare Chaperone gewährleistet und ist kritisch für die Regulation des Gleichgewichts zwischen Protein Synthese und Degradation. Chaperone sind wichtig für die Regulation vieler zentraler Funktionen von Zellen wie z. B. Zellproliferation und Apoptose (Jolly and Morimoto, 2000; Smith et al., 1998; Smith, 2001).

Hitzeschock-Proteine (heat shock proteins, HSPs)

[0004] Die Zellen eines Gewebes reagieren auf äußerlichen Stress wie z. B. Hitze, Hypoxie, oxidativem Stress, oder Giftstoffen wie Schwermetallen oder Alkoholen mit der Aktivierung einer Reihe von Chaperonen, welche unter der Bezeichnung „heat shock proteins“ (HSPs) bekannt sind. Die Aktivierung von HSPs schützt die Zelle gegen Verletzungen, die durch solche Stressfaktoren ausgelöst werden, beschleunigt die Wiederherstellung des physiologischen Zustands und führt zu einem stresstoleranten Zustand der Zelle.

[0005] Neben diesem ursprünglich entdeckten durch HSPs vermittelten Schutzmechanismus bei äußerlichem Stress wurden im Laufe der Zeit weitere wichtige Chaperon-Funktionen für einzelne HSPs auch unter normalen stressfreien Bedingungen beschrieben. So regulieren verschiedene HSPs beispielsweise die korrekte Faltung, die intrazelluläre Lokalisierung und Funktion oder den geregelten Abbau einer Reihe biologisch wichtiger Proteine von Zellen.

[0006] HSPs bilden eine Genfamilie mit individuellen Genprodukten, deren Zellulärexpression, Funktion und Lokalisierung in verschiedenen Zellen sich unterscheidet. Die Benennung und Einteilung innerhalb der Familie erfolgt aufgrund ihres Molekulargewichts z. B. HSP27, HSP70, and HSP90.

[0007] Einigen menschlichen Krankheiten liegt eine falsche Proteinfaltung zugrunde (siehe Review z. B. Tytell et al., 2001; Smith et al., 1998). Die Entwicklung von Therapien, welche in den Mechanismus der Chaperon abhängigen Proteinfaltung eingreift, könnte daher in solchen Fällen nützlich sein. Beispielsweise führen bei der Alzheimer-Erkrankung, Prionenerkrankungen oder dem Huntington Syndrom falsch gefaltete Proteine zu einer Aggregation von Protein mit neurodegenerativem Verlauf. Durch falsche Proteinfaltung kann auch ein Verlust der Wildtyp-Funktion entstehen, der eine fehlregulierte molekulare und physiologische Funktion zur Folge haben kann.

[0008] HSPs wird auch eine grosse Bedeutung bei Tumorerkrankungen beigemessen. Es gibt z. B. Hinweise, dass die Expression bestimmter HSPs im Zusammenhang mit dem Stadium der Progression von Tumoren steht (Martin et al., 2000; Conroy et al., 1996; Kawanishi et al., 1999; Jameel et al., 1992; Hoang et al., 2000; Lebeau et al., 1991).

[0009] Die Tatsache, dass HSP90 bei mehreren zentralen onkogenen Signalwegen in der Zelle eine Rolle spielt und gewisse Naturstoffe mit krebshemmender Aktivität HSP90 targetieren, führte zu dem Konzept, dass eine Hemmung der Funktion von HSP90 bei der Behandlung von Tumorerkrankungen sinnvoll wäre.

[0010] Ein HSP90 Inhibitor, 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG), ein Derivat von Geldanamycin, befindet sich gegenwärtig in klinischer Prüfung.

HSP90

[0011] HSP90 repräsentiert ungefähr 1–2% der gesamten zellulären Proteinmasse. Es liegt in der Zelle gewöhnlich als Dimer vor und ist mit einer Vielzahl von Proteinen, sogenannten Co-chaperonen assoziiert (siehe z. B. Pratt, 1997). HSP90 ist essentiell für die Vitalität von Zellen (Young et al., 2001) und spielt eine Schlüs-

selbste Rolle in der Antwort auf zellulären Stress durch Interaktion mit vielen Proteinen, deren native Faltung durch äußerlichen Stress, wie z. B. Hitzeschock, verändert wurde, um die ursprüngliche Faltung wiederherzustellen oder die Aggregation der Proteine zu verhindern (Smith et al., 1998).

[0012] Es gibt auch Hinweise, dass HSP90 als Puffer gegen die Auswirkungen von Mutationen eine Bedeutung hat, vermutlich durch die Korrektur falscher Proteinfaltung, die durch die Mutation hervorgerufen wurde (Rutherford and Lindquist, 1998).

[0013] Darüber hinaus hat HSP90 auch eine regulatorische Bedeutung. Unter physiologischen Bedingungen spielt HSP90, zusammen mit seinem Homolog im Endoplasmatischen Retikulum, GRP94, eine Rolle im Zellaushalt, um die Stabilität der Konformation und Reifung verschiedener „client“ Schlüsselproteine zu gewährleisten. Diese können in drei Gruppen unterteilt werden: Rezeptoren für Steroidhormone, Ser/Thr or Tyrosinkinase (z. B. ERBB2, RAF-1, CDK4 und LCK) und einer Sammlung unterschiedlicher Proteine wie z. B. mutiertes p53 oder die katalytische Untereinheit der Telomerase hTERT. Jedes dieser Proteine nimmt eine Schlüsselrolle in der Regulation physiologischer und biochemischer Prozesse von Zellen ein.

[0014] Die konservierte HSP90-Familie des Menschen besteht aus vier Genen, dem zytosolischen HSP90 α , der induzierbaren HSP90 β Isoform (Hickey et al., 1989), dem GRP94 im Endoplasmatischen Retikulum (Argon et al., 1999) und dem HSP75/TRAP1 in der mitochondrialen Matrix (Felts et al., 2000). Es wird angenommen, dass alle Mitglieder der Familie eine ähnliche Wirkweise haben, aber, je nach ihrer Lokalisierung in der Zelle, an unterschiedliche „client“ Proteine binden. Beispielsweise ist ERBB2 ein spezifisches „client“ Protein von GRP94 (Argon et al., 1999), während der Typ1 Rezeptor des Tumornekrosefaktors (TNFR1) oder das Retinoblastom Protein (Rb) als „clients“ von TRAP1 nachgewiesen wurden (Song et al., 1995; Chen et al., 1996).

[0015] HSP90 ist an einer Reihe von komplexen Interaktionen mit einer grossen Zahl von „client“ Proteinen und regulatorischen Proteinen beteiligt (Smith, 2001). Obwohl präzise molekulare Details noch nicht geklärt sind, haben biochemische Experimente und Untersuchungen mit Hilfe der Röntgenkristallographie in den letzten Jahren zunehmend Details der Chaperonfunktion von HSP90 entschlüsseln können (Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997). Danach ist HSP90 ein ATP-abhängiges molekulares Chaperon (Prodromou et al., 1997), wobei die Dimerisierung wichtig für die ATP Hydrolyse ist. Die Bindung von ATP resultiert in der Formation einer toroidalen Dimerstruktur, bei der die beiden N-terminalen Domänen in engem Kontakt zueinander kommen und einen „switch“ in der Konformation bewirken. (Prodromou and Pearl, 2000).

Bekannte HSP90 Inhibitoren

[0016] Die erste Klasse von HSP90 Inhibitoren, die entdeckt wurde, waren Benzochinon-Ansamycine mit den Verbindungen Herbimycin A und Geldanamycin. Ursprünglich wurde mit ihnen die Reversion des malignen Phänotyps bei Fibroblasten nachgewiesen, die durch Transformation mit dem v-Src Onkogen induziert worden war (Uehara et al., 1985).

[0017] Später wurde eine starke antitumorale Aktivität in vitro (Schulte et al., 1998) und in vivo in Tiermodellen gezeigt (Supko et al., 1995).

[0018] Immunpräzipitation und Untersuchungen an Affinitätsmatrices zeigten dann, dass der Hauptwirkmechanismus von Geldanamycin eine Bindung an HSP90 involviert (Whitesell et al., 1994; Schulte and Neckers, 1998). Darüber hinaus wurde durch röntgenkristallographische Untersuchungen gezeigt, dass Geldanamycin um die ATP-Bindestelle kompetitiert und die intrinsische ATPase Aktivität von HSP90 hemmt (Prodromou et al., 1997; Panaretou et al., 1998). Dadurch wird die Entstehung des multimeren HSP90 Komplexes, mit seiner Eigenschaft als Chaperon für „client“ Proteine zu fungieren, verhindert. Als Konsequenz werden „client“ Proteine über den Ubiquitin-Proteasom-Weg abgebaut.

[0019] Das Geldanamycin Derivat 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG) zeigte unveränderte Eigenschaft bei der Hemmung von HSP90, der Degradation von „client“ Proteinen und antitumorale Aktivität in Zellkulturen und in Xenograft Tumormodellen (Schulte et al., 1998; Kelland et al., 1999), hatte aber eine deutlich geringere Leberzytotoxizität als Geldanamycin (Page et al., 1997). 17AAG wird gegenwärtig in Phase I/II klinischen Studien geprüft.

[0020] Radicol, ein makrozyklisches Antibiotikum, zeigte ebenfalls Reversion des v-Src und v-Ha-Ras induzierten malignen Phänotyps von Fibroblasten (Kwon et al., 1992; Zhao et al., 1995). Radicol degradiert eine Vielzahl von Signalproteinen als Konsequenz der HSP90 Hemmung (Schulte et al., 1998). Röntgenkristallo-

graphische Untersuchungen zeigten, dass Radicol ebenfalls an die N-terminale Domäne von HSP90 bindet und die intrinsische ATPase Aktivität hemmt (Roe et al., 1998).

[0021] Antibiotika vom Coumarin Typ binden bekannterweise an die ATP Bindestelle des HSP90 Homologs DNA Gyrase in Bakterien. Das Coumarin, Novobiocin, bindet an das Carboxy-terminale Ende von HSP90, also an eine andere Stelle bei HSP90 als die Benzochinon-Ansamycine und Radicol, welche an das N-terminale Ende von HSP90 binden. (Marcu et al., 2000b).

[0022] Die Hemmung von HSP90 durch Novobiocin resultiert in der Degradation einer großen Zahl von HSP90-abhängigen Signalproteinen (Marcu et al., 2000a).

[0023] Mit PU3, einem von Purinen abgeleiteten HSP90 Inhibitor konnte die Degradation von Signalproteinen z. B. ERBB2, gezeigt werden. PU3 verursacht Zellzyklus-Arrest und Differenzierung in Brustkrebs-Zelllinien (Chiosis et al., 2001).

HSP90 als therapeutisches Target

[0024] Durch die Beteiligung von HSP90 an der Regulation einer großen Zahl von Signalwegen, die entscheidende Bedeutung am Phänotyp eines Tumors haben, und der Entdeckung, dass gewisse Naturstoffe ihren biologischen Effekt durch Hemmung der Aktivität von HSP90 ausüben, wird HSP90 gegenwärtig als neues Target für die Entwicklung eines Tumorthapeutikum geprüft (Neckers et al., 1999).

[0025] Der Hauptmechanismus der Wirkweise von Geldanamycin, 17AAG, und Radicol beinhaltet die Hemmung der Bindung von ATP an die ATP-Bindestelle am N-terminalen Ende des Proteins und die daraus resultierende Hemmung der intrinsischen ATPase-Aktivität von HSP90 (siehe z. B. Prodromou et al., 1997; Stebbins et al., 1997; Panaretou et al., 1998). Die Hemmung der ATPase-Aktivität von HSP90 verhindert die Rekrutierung von Co-chaperonen und favorisiert die Bildung eines HSP90 Heterokomplexes, der „client“ Proteine über den Ubiquitin-Proteasom-Weg der Degradation zuführt (siehe, z. B. Neckers et al., 1999; Kelland et al., 1999). Die Behandlung von Tumorzellen mit HSP90 Inhibitoren führt zur selektiven Degradation wichtiger Proteine mit fundamentaler Bedeutung für Prozesse wie Zellproliferation, Regulation des Zellzyklus und Apoptose.

[0026] Diese Prozesse sind häufig in Tumoren dereguliert (siehe z. B. Hostein et al., 2001).

[0027] Eine attraktive Rationale für die Entwicklung eines Inhibitors von HSP90 ist, dass durch gleichzeitige Degradation mehrerer Proteine, die mit dem transformierten Phänotyp im Zusammenhang stehen, eine starke tumorthapeutische Wirkung erreicht werden kann.

[0028] Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die HSP90 hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von HSP90-bedingten Krankheiten, wie Tumorerkrankungen, virale Erkrankungen wie z. B. Hepatitis B (Waxman, 2002); Immunsuppression bei Transplantationen (Bijlmakers, 2000 and Yorgin, 2000); Entzündungsbedingte Erkrankungen (Bucci, 2000) wie Rheumatoide Arthritis, Asthma, Multiple Sklerose, Typ 1 Diabetes, Lupus Erythematodes, Psoriasis und Inflammatory Bowel Disease; Zystische Fibrose (Fuller, 2000); Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese (Hur, 2002 and Kurebayashi, 2001) wie z. B. diabetische Retinopathie, Hämangiome, Endometriose und Tumorangiogenese; infektiöse Erkrankungen; Autoimmunerkrankungen; Ischämie; Förderung der Nervenregeneration (Rosen et al., WO 02/09696; Degranco et al., WO 99/51223; Gold, US 6,210,974 B1); fibrogenetische Erkrankungen, wie z. B. Sklerodermie, Polymyositis, systemischer Lupus, Leberzirrhose, Keloidbildung, interstitielle Nephritis und pulmonare Fibrose (Strehlow, WO 02/02123).

[0029] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zum Schutz normaler Zellen gegen Toxizität, die durch Chemotherapie verursacht ist, sowie die Verwendung bei Krankheiten, wobei Proteinfehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist, wie z. B. Skrapie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Huntington oder Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winkhofer et al., J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

[0030] In der WO 01/72779 sind Purinverbindungen beschrieben, sowie deren Verwendung zur Behandlung von GRP94 (Homolog oder Paralog zu HSP90)-bedingten Krankheiten, wie Tumorerkrankungen, wobei das Krebsgewebe ein Sarkom oder Karzinom umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom, osteogenem Sarkom, Chordom, Angiosarkom, Endotheliosar-

kom, Lymphangiosarkom, Lymphangioendotheliosarkom, Synoviom, Mesotheliom, Ewing-Tumor, Leiosarkom, Rhabdomyosarkom, Kolonkarzinom, Pankreaskrebs, Brustkrebs, Ovarkrebs, Prostatakrebs, Plattenzellkarzinom, Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, Schweißdrüsenkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, Papillarkarzinom, Papillaradenokarzinomen, Cystadenokarzinomen, Knochenmarkkarzinom, bronchogenem Karzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatom, Gallengangkarzinom, Chorionkarzinom, Seminom, embryonalem Karzinom, Wilms-Tumor, Cervix-Krebs, Hodentumor, Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Epithelkarzinom, Gliom, Astrocytom, Medulloblastom, Kraniopharyngiom, Ependymom, Pinealom, Hämangioblastom, akustischem Neurom, Oligodendrogliom, Meningiom, Melanom, Neuroblastom, Retinoblastom, Leukämie, Lymphom, multiplem Myelom, Waldenströms Makroglobulinämie und Schwere-Kettenerkrankung.

[0031] In der WO 01/72779 ist weiterhin die Verwendung der dort genannten Verbindungen zur Behandlung von viralen Erkrankungen offenbart, wobei das virale Pathogen ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hepatitis Typ A, Hepatitis Typ B, Hepatitis Typ C, Influenza, Varicella, Adenovirus, Herpes-Simplex Typ I (HSV-I), Herpes Simplex Typ II (HSV-II), Rinderpest, Rhinovirus, Echovirus, Rotavirus, respiratorischem Synzytialvirus (RSV), Papillomvirus, Papovavirus, Cytomegalievirus, Echinovirus, Arbovirus, Huntavirus, Coxsackievirus, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, Poliovirus, menschliches Immunschwächevirus Typ I (HIV-I) und menschliches Immunschwächevirus Typ II (HIV-II).

[0032] In der WO 01/72779 ist ferner die Verwendung der dort genannten Verbindungen zur GRP94-Modulation beschrieben, wobei die modulierte biologische GRP94-Aktivität eine Immunreaktion in einem Individuum, Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, Genesung vom hypoxischen/anoxischen Stress, Genesung von Unterernährung, Genesung von Hitzestress, oder Kombinationen davon, hervorruft, und/oder wobei die Störung eine Art Krebs ist, eine Infektionserkrankung, eine Störung, die mit einem gestörten Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, einer Störung, die mit Ischämie/Reperfusion einhergeht, oder Kombinationen davon, wobei die die mit Ischämie/Reperfusion einhergehende Störung eine Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrhythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist.

[0033] In der WO 01/72779 ist schließlich die Verwendung einer wirksamen Menge eines GRP94-Proteinmodulators zur Herstellung eines Medikamentes beschrieben, zum Verändern einer anschließenden zellulären Reaktion auf einen ischämischen Zustand bei einer Gewebestelle in einem Individuum, durch Behandlung der Zellen an der Gewebestelle mit dem GRP94-Proteinmodulator, damit die GRP94-Aktivität in Zellen dermaßen verstärkt wird, dass eine anschließende zelluläre Reaktion auf einen ischämischen Zustand verändert wird, wobei die anschließende ischämische Bedingung vorzugsweise die Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrhythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist, oder wobei die Gewebestelle das Donatorgewebe für eine Transplantation ist.

[0034] A. Kamal et al. beschreiben in Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 No. 6 June 2004, therapeutische und diagnostische Anwendungen der HSP90 Aktivierung, u. a. zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems und von Herzkreislaufkrankungen.

[0035] Die Identifikation von kleinen Verbindungen, die HSP90 spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

[0036] Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

[0037] Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften des HSP90.

[0038] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der ge-

nannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

[0039] Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

STAND DER TECHNIK

[0040] In der WO 00/53169 wird die HSP90-Inhibierung mit Coumarin oder einem Coumarinderivat beschrieben.

[0041] In der WO 03/041643 A2 sind HSP90-inhibierende Zearalanol-Derivate offenbart.

[0042] HSP90-inhibierende Indazolderivate kennt man aus WO 06/010595 und WO 02/083648.

Weitere Literatur:

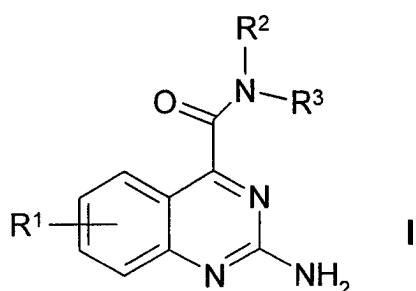
- Argon Y and Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", *Semin. Cell Dev. Biol.*, Vol. 10, pp. 495–505.
- Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", *Mol. Biol. Cell*, Vol. 11(5), pp. 1585–1595.
- Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", *Brit. J. Pharmacol.*, Vol 131(1), pp. 13–16.
- Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40–46.
- Chef C-F, Chef Y, Dai KD, Chef P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691–4699.
- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L and Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289–299.
- Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezio H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555–3564.
- Conroy SE and Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717–721.
- Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305–3312.
- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462–37468.
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615–2626.
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma", *Am. J. Pathol.*, Vol. 156, pp. 857–864.
- Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003–4009.
- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975–982.
- Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 "Clinical
- Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 1564–1572.
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Pro-

- gnostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649–1657.
- Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, and Harrap KR. 1993 "Pre-clinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581–2586.
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940–1949.
- Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342–1351.
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Beppe T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538–539.
- Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125–1132.
- Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181–37186.
- Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242–248.
- Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232–2238.
- Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361–373.
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylamino-geldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829–4836.
- Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297–326.
- Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65–75.
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383–4392.
- Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260–266.
- Rutherford SL and Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336–342.
- Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435–1448.
- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D and Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100–108.
- Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273–279.
- Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165–178.
- Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493–513.
- Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, pp. 3574–3581.
- Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an

- HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", Cell, Vol. 89, pp. 239–250.
- Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 36, pp. 305–315.
- Tytell M and Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", Emerging Therapeutic Targets, Vol. 5, pp. 267–287.
- Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, pp. 2198–2206.
- Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761
- Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 91, pp. 8324–8328.
- Yorgin et al. 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol 164(6), pp. 2915–2923.
- Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, pp. 267–273. Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp. 161–173.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0043] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R¹ H, A, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONAA', Hal, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', CN, NO₂, (CH₂)_nAr, OAr, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nHet, COHet, C≡C-CH₂SiA₂A', C≡CH, C≡C-A, CH=CH-Ar¹, CH=CH-COOA, CH₂CH(OH)CH₂OH, O(CH₂)_nOH, NH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, NH(CH₂)_nOA, O(CH₂)_nNHA, NH(CH₂)_nNHA, NR⁴R⁵ oder (CH₂)_nCOOA,

R² H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNHHet, (CH₂)_nSA oder (CH₂)_nCH(OH)Ar,

R³ A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA oder (CH₂)_nNH-Het,

R² und R³ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituierten gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der weitere 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA oder (CH₂)_nNAA',

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCN, SA, SOA, SO₂A, NO₂, C≡CH, (CH₂)_nCOOH, CHO, (CH₂)_nCOOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nNAAr¹, O(CH₂)_nHet¹, (CH₂)_nHet¹, COO(CH₂)_nAr¹, (CH₂)_nNHSO₂A, (CH₂)_nOAr¹, O(CH₂)_nAr¹, SO₂NH(CH₂)_nNH₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONHAr¹, CONH(CH₂)_nCOOA, CONH(CH₂)_nCOOH, NHCO(CH₂)_nCOOA, NHCO(CH₂)_nCOOH, CONH(CH₂)_nNH₂, CONH(CH₂)_nNHA, CONH(CH₂)_nNAA', CONH(CH₂)_nCN und/oder (CH₂)_nCH(NH₂)COOH, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Biphenyl,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl, 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, OA, OH, Ar¹, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOA, COOBenzyl, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NH₂, NHA, NAA', NHSO₂A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Car-

bonylsauerstoff) substituiert sein kann,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Alk¹, cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen oder Cycloalkylalkylen,

Alk¹ Alkenyl oder Alkynyl mit 2-6 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

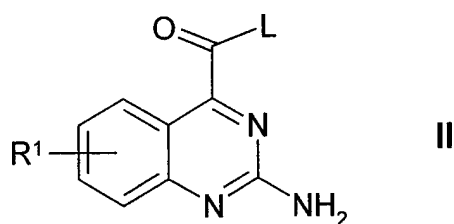
n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

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

[0044] Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und L F, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III

NHR²R³

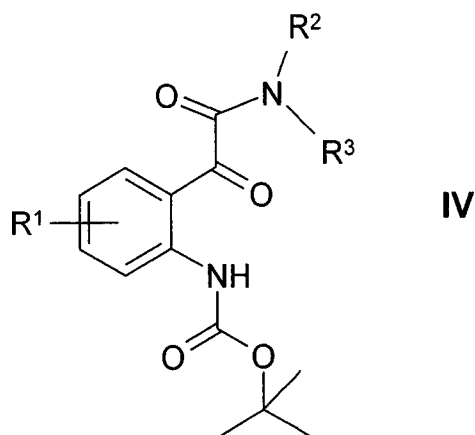
III

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

umsetzt,

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



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

mit einem 1,3-Bis(trialkylsilyl)carbodiimid

umsetzt,

oder

c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R¹ in einen anderen Rest R¹ umwandelt,

indem man

i) eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert,

ii) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

iii) eine Aldehydgruppe durch reduktive Aminierung in ein alkyliertes Amin umwandelt,

- iv) eine Carboxygruppe in eine Sulfonamidocarbonylgruppe umwandelt,
- v) ein Säurechlorid in ein Amid überführt,
- vi) ein Halogenatom gegen einen Aryl- oder Alkylrest austauscht,
- vii) eine Doppelbindung hydriert,
- viii) einen Ether spaltet,
- ix) ein Halogenatom durch einen Arylrest ersetzt (Suzuki-Kopplung),
- x) ein Halogenatom durch eine Alkylamino-, Arylamino-, Alkoxy- oder eine Aryloxygruppe ersetzt,

und/oder

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

[0045] Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (E, Z-Isomeren) sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

[0046] Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z. B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

[0047] Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

[0048] Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61–67 (1995) beschrieben ist.

[0049] Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z. B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

[0050] Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese 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 Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

[0051] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

[0052] Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z. B. Gemische zweier Diastereomere z. B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

[0053] Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

[0054] Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

[0055] Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R^1 , R^2 und R^3 die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

[0056] Carbamoyl bedeutet Aminocarbonyl.

[0057] BOC oder Boc bedeutet tert.-Butyloxycarbonyl.

[0058] A bzw. A' bedeutet vorzugsweise Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bzw. A' bedeutet besonders bevorzugt Methyl, 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.

[0059] A bzw. A' bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise

Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

[0060] A, A' bedeuten auch jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NMe, oder NEt ersetzt sein können, wie z. B. 2-Methoxy-ethyl oder 3-Methylamino-propyl.

[0061] A bzw. A' bedeutet auch cyclisches Alkyl (Cycloalkyl). Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Cyclisches Alkyl bedeutet weiterhin vorzugsweise Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl. Cycloalkylalkylen bedeutet z. B. Cyclopropylmethylen oder Cyclohexylmethylen.

[0062] A bzw. A' bedeutet auch Alk¹. Alk¹ bedeutet Alkenyl mit 2-6 C-Atomen, wie z. B. Vinyl oder Propenyl. Alk¹ bedeutet auch Alkinyl wie z. B. Ethinyl.

[0063] n bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2.

[0064] R² und R³ bedeuten vorzugsweise, zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl, ganz besonders bevorzugt ist 1,3-Dihydroisoindol-2-yl.

[0065] R² bedeutet vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-(Pyridin-2-ylamino)-ethyl oder Benzyl.

[0066] R³ bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Phenyl, Benzyl, Furyl-2-ylmethyl, HC≡C-CH₂-, 2-Methoxy-ethyl, 3-Trifluormethylbenzyl, Pyridin-2- oder 3-ylmethyl, 2-, 3- oder 4-Fluor-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methylbenzyl, 3-Chlor-6-methoxy-benzyl, N,N-Dimethylamino-carbonylmethyl, 4-([1,2,4]Triazol-1-ylmethyl)-benzyl, 3-(Pyridin-3-yl)-benzyl, 3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyl, 4-(Triazol-1-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-yl)-benzyl, 3-(Pyrimidin-5-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-ylmethyl)-benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyanethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, Cyclohexyl, 3- oder 4-(Methylsulfonylamino)-benzyl, 4-(Methylsulfonylaminomethyl)-benzyl, Benzo[1,4]dioxan-6-ylmethyl, Morpholin-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl, 2-Methylsulfanil-ethyl, 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl, 2-(N-Ethyl-N-methylamino)-ethyl, 2-Diethylamino-ethyl, 1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl, Chinolin-5- oder 8-yl, 2-Methylsulfanil-phenyl, Biphenyl-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl, 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 2-Ethinylphenyl oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl.

[0067] Ar bedeutet z. B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(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-(Methylsulfonylamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxymethyl-phenyl, o-, m- oder p-Carboxymethoxy-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-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 oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

[0068] Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z. B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4-

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

[0069] Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

[0070] Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-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-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

[0071] Het bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Ar¹, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOA, COOBenzyl, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NH₂, NHA, NAA', NHSO₂A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isoindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl.

[0072] 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- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

[0073] Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

[0074] Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-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-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

[0075] Het¹ bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Benzimidazolyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperazinyl.

[0076] 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.

[0077] 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 Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia	Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Ar ¹ , SH, S(O) _m A, Hal, NO ₂ , CN, COA, COOA, COOBenzyl, CONH ₂ , CONHA, CO-NAA', SO ₂ NH ₂ , NH ₂ , NHA, NAA', NHSO ₂ A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoz[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydroisoindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzoz[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,
	bedeutet;	
in Ib	Het ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperazinyl,
	bedeutet;	
in Ic	A, A'	jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH ₂ -Gruppe durch O und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,
	bedeuten;	
in Id	n bedeutet;	0, 1 oder 2
in Ie	R ² und R ³	zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Pyrrolidinyl, Azepanyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl,
	bedeuten;	
in If	R ² bedeuten;	H, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-(Pyridin-2-ylamino)-ethyl oder Benzyl,

in Ig	R ³	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Phenyl, Benzyl Furyl-2-ylmethyl, HC≡C-CH ₂ -, 2-Methoxy-ethyl, 3-Trifluormethyl-benzyl, Pyridin-2- oder 3-yl-methyl, 2-, 3- oder 4-Fluor-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methylbenzyl, 3-Chlor-6-methoxy-benzyl, N,N-Dimethylamino-carbonyl-methyl, 4-([1,2,4]Triazol-1-ylmethyl)-benzyl, 3-(Pyridin-3-yl)-benzyl, 3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyl, 4-(Triazol-1-yl)-benzyl, 3-(Morpho- lin-4-yl)-benzyl, 3-(Pyrimidin-5-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-ylmethyl)-benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyanethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, Cyclohexyl, 3- oder 4-(Methylsulfonylamino)-benzyl, 4-(Methylsulfonylamino-methyl)-ben- zyl, Benzo[1,4]dioxan-6-ylmethyl, Morpholin-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 2-Metho- xyethyl, 1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl, 2-Methylsulfanil-ethyl, 2-Hy- droxy-2-phenyl-ethyl, 2-(N-Ethyl-N-methyl-amino)-ethyl, 2-Diethylami- no-ethyl, 1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl, Chinolin-5- oder 8-yl, 2-Methylsulfa- nil-phenyl, Biphenyl-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl, 2-(1H-Benzi- midazol-2-yl)-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 2-Ethynylphenyl oder 1-Me- thyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl,
	bedeutet;	
in Ih	R ¹	H, A, (CH ₂) _n CONH ₂ , (CH ₂) _n CONHA, (CH ₂) _n CONAA', Hal, (CH ₂) _n NH ₂ , (CH ₂) _n NHA, (CH ₂) _n NAA', CN, NO ₂ , (CH ₂) _n Ar, OAr, (CH ₂) _n COOH, (CH ₂) _n COOA, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA, (CH ₂) _n Het, COHet, C≡C-CH ₂ SiA ₂ A', C≡CH, C≡C-A, CH=CH-Ar ¹ , CH=CH-COOA, CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH, O(CH ₂) _n OH, NH(CH ₂) _n OH, O(CH ₂) _n OA, NH(CH ₂) _n OA, O(CH ₂) _n NHA, NH(CH ₂) _n NHA, NR ⁴ R ⁵ oder (CH ₂) _n COOA,
	R ²	H, A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n Het, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA, (CH ₂) _n NHHet, (CH ₂) _n SA oder (CH ₂) _n CH(OH)Ar,
	R ³	A, (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n Het, (CH ₂) _n CN, (CH ₂) _n NH ₂ , (CH ₂) _n NHA, (CH ₂) _n NAA', (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA oder (CH ₂) _n NHHet,
	R ² und R ³	zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituier- tes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydroisindolyl, Aze- panyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl,
	R ⁴ , R ⁵	jeweils unabhängig voneinander (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA, (CH ₂) _n NH ₂ , (CH ₂) _n N- HA oder (CH ₂) _n NAA',
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, (CH ₂) _n OA, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n CN, SA, SOA, SO ₂ A, NO ₂ , C≡CH, (CH ₂) _n CO- OH, CHO, (CH ₂) _n COOA, CONH ₂ , CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH ₂) _n NH ₂ , (CH ₂) _n NHA, (CH ₂) _n NAA', (CH ₂) _n NAAr ¹ , O(CH ₂) _n Het ¹ , (CH ₂) _n Het ¹ , COO(CH ₂) _n Ar ¹ , (CH ₂) _n NHSO ₂ A, (CH ₂) _n OAr ¹ , O(CH ₂) _n Ar ¹ , SO ₂ NH(CH ₂) _n NH ₂ , SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NAA', CONHAr ¹ , CONH(CH ₂) _n COOA, CONH(CH ₂) _n COOH, NHCO(CH ₂) _n COOA, NHCO(CH ₂) _n COOH, CONH(CH ₂) _n NH ₂ , CONH(CH ₂) _n NHA, CONH(CH ₂) _n NAA', CONH(CH ₂) _n CN und/oder (CH ₂) _n CH(NH ₂)COOH, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahy- dronaphthyl oder Biphenyl,
	Ar ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl,
	Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Ar ¹ , SH, S(O) _m A, Hal, NO ₂ , CN, COA, COOA, COOBenzyl, CONH ₂ , CONHA, CO- NAA', SO ₂ NH ₂ , NH ₂ , NHA, NAA', NHSO ₂ A und/oder =O (Carbonylsauer- stoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Ben- zo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyll, Benzimidazolyl, Indazo- lyl, Indolyl, 1,3-Dihydroisindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Ben- zo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,
	Het ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyr- rolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Piperi- dinyl, Pyrrolidinyl oder Piperazinyl,

A, A'	jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH ₂ -Gruppe durch O und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,
m	0, 1 oder 2,
n	0, 1 oder 2,
bedeuten;	
in li	
R ¹	H, A, (CH ₂) _n CONH ₂ , (CH ₂) _n CONHA, (CH ₂) _n CONAA', Hal, (CH ₂) _n NH ₂ , (CH ₂) _n NHA, (CH ₂) _n NAA', CN, NO ₂ , (CH ₂) _n Ar, OAr, (CH ₂) _n COOH, (CH ₂) _n COOA, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA, (CH ₂) _n Het, COHet, C≡C-CH ₂ SiA ₂ A', C≡CH, C≡C-A, CH=CH-Ar ¹ , CH=CH-COOA, CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH, O(CH ₂) _n OH, NH(CH ₂) _n OH, O(CH ₂) _n OA, NH(CH ₂) _n OA, O(CH ₂) _n NHA, NH(CH ₂) _n NHA, NR ⁴ R ⁵ oder (CH ₂) _n COOA,
R ²	H, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-(Pyridin-2-ylamino)-ethyl oder Benzyl,
R ³	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Phenyl, Benzyl, Furyl-2-ylmethyl, HC=C-CH ₂ -, 2-Methoxy-ethyl, 3-Trifluormethyl-benzyl, Pyridin-2- oder 3-ylmethyl, 2-, 3- oder 4-Fluor-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methylbenzyl, 3-Chlor-6-methoxy-benzyl, N,N-Dimethylamino-carbonylmethyl, 4-([1,2,4]Triazol-1-ylmethyl)-benzyl, 3-(Pyridin-3-yl)-benzyl, 3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyl, 4-(Triazol-1-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-yl)-benzyl, 3-(Pyrimidin-5-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-ylmethyl)-benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyanethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, Cyclohexyl, 3- oder 4-(Methylsulfonylamino)-benzyl, 4-(Methylsulfonylaminomethyl)-benzyl, Benzo[1,4]dioxan-6-ylmethyl, Morpholin-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl, 2-Methylsulfanil-ethyl, 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl, 2-(N-Ethyl-N-methyl-amino)-ethyl, 2-Diethylamino-ethyl, 1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl, Chinolin-5- oder 8-yl, 2-Methylsulfanil-phenyl, Biphenyl-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl, 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 2-Ethynylphenyl oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl,
R ² und	R ³ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydroisindolyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl,
R ⁴ , R ⁵	jeweils unabhängig voneinander (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n OA, (CH ₂) _n NH ₂ , (CH ₂) _n NHA oder (CH ₂) _n NAA',
Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, (CH ₂) _n OA, (CH ₂) _n OH, (CH ₂) _n CN, SA, SOA, SO ₂ A, NO ₂ , C≡CH, (CH ₂) _n COOH, CHO, (CH ₂) _n COOA, CONH ₂ , CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH ₂) _n NH ₂ , (CH ₂) _n NHA, (CH ₂) _n NAA', (CH ₂) _n NAAr ¹ , O(CH ₂) _n Het ¹ , (CH ₂) _n Het ¹ , COO(CH ₂) _n Ar ¹ , (CH ₂) _n NHSO ₂ A, (CH ₂) _n OAr ¹ , O(CH ₂) _n Ar ¹ , SO ₂ NH(CH ₂) _n NH ₂ , SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NAA', CONHAr ¹ , CONH(CH ₂) _n COOA, CONH(CH ₂) _n COOH, NHCO(CH ₂) _n COOA, NHCO(CH ₂) _n COOH, CONH(CH ₂) _n NH ₂ , CONH(CH ₂) _n NHA, CONH(CH ₂) _n NAA', CONH(CH ₂) _n CN und/oder (CH ₂) _n CH(NH ₂)COOH, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Biphenyl,
Ar ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl,
Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Phenyl, A, OH, OA, COOH, COOA, COOBenzyl, CN, COA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyll, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydroisindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,
Het ¹	unsubstituiertes oder einfach durch =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Morpholinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl,

A, A'	jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH ₂ -Gruppe durch 0 und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,
m	0, 1 oder 2,
n	0, 1 oder 2,
bedeuten;	

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

[0078] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

[0079] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umsetzt.

[0080] Die Ausgangsverbindungen sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

[0081] Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

[0082] In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise F, Cl, Br, oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z. B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy). In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein.

[0083] Wird eine Verbindung der Formel II, worin L OH bedeutet, mit einem Amin umgesetzt, so gibt man vorzugsweise ein Kupplungsreagenz vor und/oder während der Umsetzung zu, z. B. Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat oder Propanphosphonsäure-cycloanhydrid.

[0084] Die Umsetzung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Zunächst erfolgt Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel. Als Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petroleum, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonensäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0085] Als Lösungsmittel besonders bevorzugt ist Acetonitril oder DMF.

[0086] Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 15° und 120°, besonders bevorzugt zwischen 50° und 100°C.

[0087] Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen Rest R¹ in einen anderen Rest R¹ umwandelt, z. B. indem man Nitrogruppen, beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder

Ethanol, zu Aminogruppen reduziert und/oder eine Estergruppe in eine Carboxygruppe umwandelt und/oder eine Aldehydgruppe durch reduktive Aminierung in ein alkyliertes Amin umwandelt und/oder Carboxygruppen durch Umsetzung mit Alkoholen verestert und/oder Säurechloride durch Umsetzung mit einem Amin in ein Säureamid überführt.

[0088] Ferner kann man freie Amino- und/oder Hydroxygruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und $+30^{\circ}$.

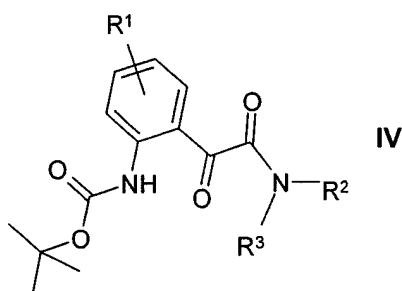
[0089] Etherspaltungen erfolgen nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind.

[0090] Die Reaktion erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel, wie oben angegeben, vorzugsweise durch Zugabe von Bortribromid.

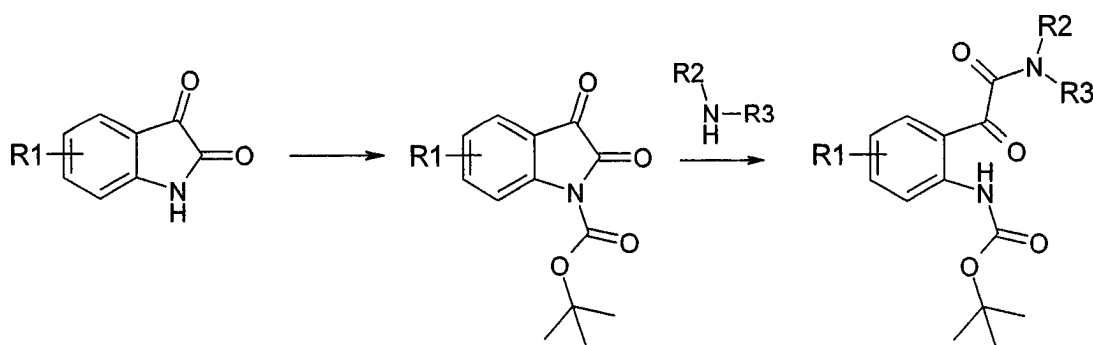
[0091] Die Reaktion erfolgt besonders bevorzugt in Dichlormethan bei einer Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 50° , normalerweise zwischen -20° und 20° , insbesondere zwischen etwa -15° und etwa 0° .

[0092] Weiterhin bevorzugt ist die Herstellung der Verbindungen der Formel durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem 1,3-Bis(trialkylsilyl)carbodiimid [Alkyl bedeutet vorzugsweise C1, C2, C3 oder C4 Alkyl], wie z. B. N,N'-Bis(trimethylsilyl)carbodiimid. Die Umsetzung erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise THF, und bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C .

[0093] Die Verbindungen der Formel IV



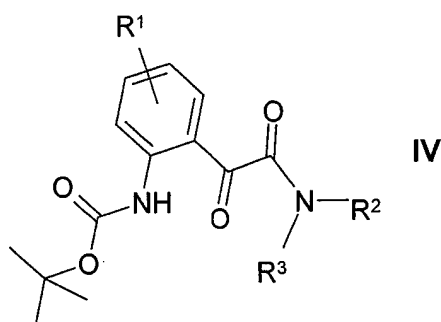
sind neu und werden wie folgt hergestellt:



[0094] Die Umsetzungen erfolgen analog:

- a) A. Franke; Liebigs Annalen der Chemie (1982), (4), 794–804.
- b) J. Hlavac et al.; J. Heterocyclic Chem. (2004), 41(4), 33–636

[0095] Gegenstand der Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel IV



worin

R¹ H, A, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONAA', Hal, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', CN, NO₂, (CH₂)_nAr, OAr, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nHet, COHet, C≡C-CH₂SiA₂A', C≡CH, C≡C-A, CH=CH-Ar¹, CH=CH-COOA, CH₂CH(OH)CH₂OH, O(CH₂)_nOH, NH(CH₂)_nOH,

O(CH₂)_nOA, NH(CH₂)_nOA, O(CH₂)_nNHA, NH(CH₂)_nNHA, NR⁴R⁵ oder (CH₂)_nCOOA,

R² H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNHHet, (CH₂)_nSA oder (CH₂)_nCH(OH)Ar,

R³ A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA oder (CH₂)_nNH-Het,

R² und R³ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituierten gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der weitere 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA oder (CH₂)_nNAA',

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCN, SA, SOA, SO₂A, NO₂, C≡CH, (CH₂)_nCOOH, CHO, (CH₂)_nCOOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nNAAr¹, O(CH₂)_nHet¹, (CH₂)_nHet¹, COO(CH₂)_nAr¹, (CH₂)_nNHSO₂A, (CH₂)_nOAr¹, O(CH₂)_nAr¹, SO₂NH(CH₂)_nNH₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONHAr¹, CONH(CH₂)_nCOOA, CONH(CH₂)_nCOOH, NHCO(CH₂)_nCOOA, NHCO(CH₂)_nCOOH, CONH(CH₂)_nNH₂, CONH(CH₂)_nNHA, CONH(CH₂)_nNAA', CONH(CH₂)_nCN und/oder (CH₂)_nCH(NH₂)COOH, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Biphenyl,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl, 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, OA, OH, Ar¹, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOA, COOBenzyl, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NH₂, NHA, NAA', NHSO₂A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Alk¹, cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen oder Cycloalkylalkylen,

Alk¹ Alkenyl oder Alkynyl mit 2-6 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie deren Salze.

[0096] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IV, worin

R¹ H, A, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONAA', Hal, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', CN, NO₂, (CH₂)_nAr, OAr, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nHet, COHet, C≡C-CH₂SiA₂A', C≡CH, C≡C-A, CH=CH-Ar¹, CH=CH-COOA, CH₂CH(OH)CH₂OH, O(CH₂)_nOH, NH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, NH(CH₂)_nOA, O(CH₂)_nNHA, NH(CH₂)_nNHA, NR⁴R⁵ oder (CH₂)_nCOOA,

R² H, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-(Pyridin-2-ylamino)-ethyl oder Benzyl,

R³ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Phenyl, Benzyl, Furyl-2-ylmethyl, HC≡C-CH₂-, 2-Methoxy-ethyl, 3-Trifluormethylbenzyl, Pyridin-2- oder 3-ylmethyl, 2-, 3- oder 4-Fluor-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methylbenzyl, 3-Chlor-6-methoxy-benzyl, N,N-Dimethylamino-carbonylmethyl, 4-([1,2,4]Triazol-1-ylmethyl)-benzyl, 3-(Pyridin-3-yl)-benzyl, 3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyl, 4-(Triazol-1-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-yl)-benzyl, 3-(Pyrimidin-5-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-ylmethyl)-benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyanethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, Cyclohexyl, 3- oder 4-(Methylsulfonylamino)-benzyl, 4-(Methylsulfonylamino-

thyl)-benzyl, Benzo[1,4]dioxan-6-ylmethyl, Morpholin-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl, 2-Methylsulfanyl-ethyl, 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl, 2-(N-Ethyl-N-methyl-amino)-ethyl, 2-Diethylamino-ethyl, 1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl, Chinolin-5- oder 8-yl, 2-Methylsulfanyl-phenyl, Biphenyl-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1-yl, 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-Phenyl, 2-Ethynylphenyl oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl,

R² und R³ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoin-dolyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA oder (CH₂)_nNAA',

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCN, SA, SOA, SO₂A, NO₂, C≡CH, (CH₂)_nCOOH, CHO, (CH₂)_nCOOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nNAAr¹, O(CH₂)_nHet¹, (CH₂)_nHet¹, COO(CH₂)_nAr¹, (CH₂)_nNHSO₂A, (CH₂)_nOAr¹, O(CH₂)_nAr¹, SO₂NH(CH₂)_nNH₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONHAr¹, CONH(CH₂)_nCOOA, CONH(CH₂)_nCOOH, NHCO(CH₂)_nCOOA, NHCO(CH₂)_nCOOH, CONH(CH₂)_nNH₂, CONH(CH₂)_nNHA, CONH(CH₂)_nNAA', CONH(CH₂)_nCN und/oder (CH₂)_nCH(NH₂)COOH, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahy-dronaphthyl oder Biphenyl,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl, Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Phenyl, A, OH, OA, COOH, COOA, COOBenzyl, CN, COA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imida-zolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochi-nolyl, Chinazolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isoin-dolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofu-ranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidi-nyl,

Het¹ unsubstituiertes oder einfach durch =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Morpholinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH₂-Gruppe durch O und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie deren Salze.

[0097] Die Bedeutungen sowie die bevorzugten Bedeutungen der angegebenen Reste sind die, wie für die Verbindungen der Formel I oben angegeben.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

[0098] Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen 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 Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der erfindungsgemäßen Verbindungen werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die erfindungsgemäße Verbindung 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; Alkalimetallalkoholate, 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, Alginate, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Diguconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophos-

phat, 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, Palmoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

[0099] 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.

[0100] Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z. B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0101] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z. B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z. B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z. B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z. B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

[0102] 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, Thiomat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

[0103] Die Säureadditionssalze basischer erfindungsgemäßer Verbindungen 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.

[0104] Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen 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.

[0105] 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.

[0106] 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.

[0107] 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 erfindungsgemäße Verbindung in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

[0108] Erfindungsgemäße Verbindungen können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

[0109] Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

[0110] Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z. B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z. B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z. B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z. B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z. B. im Verhältnis 82:15:3.

[0111] Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

[0112] Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

[0113] Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,1 mg bis 3 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

[0114] 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.

[0115] An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z. B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

[0116] So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nichttoxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z. B. Ethanol, Glycerin, Wasser u. ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert 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.

[0117] Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z. B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z. B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

[0118] Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z. B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z. B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u. ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u. ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u. ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z. B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z. B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z. B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z. B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z. B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

[0119] Orale Flüssigkeiten, wie z. B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z. B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u. ä. können ebenfalls zugegeben werden.

[0120] 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.

[0121] Die erfindungsgemäßen Verbindungen 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. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z. B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholin, gebildet werden.

[0122] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Deri-

vate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxid-polylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z. B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

[0123] An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

[0124] An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

[0125] 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.

[0126] 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.

[0127] An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

[0128] An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

[0129] 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. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

[0130] An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinputikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

[0131] An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

[0132] Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z. B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z. B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist.

[0133] Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

[0134] 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 Geschmacksstoffe enthalten.

[0135] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z. B. dem Alter und Gewicht des Menschen oder Tiers, dem exakten 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 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 Gesamttagesdosis 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.

[0136] Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

[0137] Als weitere Arzneimittelwirkstoffe sind Chemotherapeutika bevorzugt, insbesondere solche, die Angiogenese hemmen und dadurch das Wachstum und die Verbreitung von Tumorzellen inhibieren; bevorzugt sind dabei VEGF-Rezeptorinhibitoren, beinhaltend Robozyme und Antisense, die auf VEGF-Rezeptoren gerichtet sind, sowie Angiostatin und Endostatin.

[0138] Beispiele antineoplastischer Agenzien, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können, beinhalten im allgemeinen alkylierende Agenzien, Antimetaboliten; Epidophyllotoxin; ein antineoplastisches Enzym; einen Topoisomerase-Inhibitor; Procarbazine; Mitoxantron oder Platin-Koordinationskomplexe.

[0139] Antineoplastische Agenzien sind vorzugsweise ausgewählt aus den folgenden Klassen: Anthracycline, Vinca-Arzneistoffe, Mitomycine, Bleomycine, cytotoxische Nucleoside, Epothilone, Discodermolide, Pteridine, Diynene und Podophyllotoxine.

[0140] Besonders bevorzugt sind in den genannten Klassen z. B. Carminomycin, Daunorubicin, Aminopterin, Methotrexat, Methopterin, Dichlormethotrexat, Mitomycin C, Porfiromycin, 5-Fluoruracil, 6-Mercaptopurin, Gemcitabine, Cytosinarabinosid, Podophyllotoxin oder Podophyllotoxinderivate, wie z. B. Etoposide, Etoposide Phosphat oder Teniposide, Melphalan, Vinblastine, Vincristine, Leurosine, Vindesine, Leurosine und Paclitaxel. Andere bevorzugte antineoplastische Agenzien sind ausgewählt aus der Gruppe Estramustine, Carboplatin, Cyclophosphamid, Bleomycin, Gemcitabine, Ifosamide, Melphalan, Hexamethylmelamin, Thiotepe, Cytarabin, Idatrexate, Trimetrexate, Dacarbazine, L-Asparaginase, Camptothecin, CPT-11, Topotecan, Arabinosyl-Cytosin, Bicalutamide, Flutamide, Leuprolide, Pyridobenzoindolderivate, Interferone und Interleukine.

[0141] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 (a) einer wirksamen Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

[0142] Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z. B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

VERWENDUNG

[0143] Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbeson-

dere für den Menschen, bei der Behandlung von Krankheiten, bei denen HSP90 eine Rolle spielt.

[0144] Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt.

[0145] Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen, wie z. B. Fibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom, osteogenem Sarkom, Chordom, Angiosarkom, Endotheliosarkom, Lymphangiosarkom, Lymphoendotheliosarkom, Synoviom, Mesotheliom, Ewing-Tumor, Leiosarkom, Rhabdomyosarkom, Kolonkarzinom, Pankreaskrebs, Brustkrebs, Ovarkrebs, Prostatakrebs, Plattenzellkarzinom, Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, Schweißdrüsenkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, Papillarkarzinom, Papillaradenokarzinomen, Cystadenokarzinomen, Knochenmarkkarzinom, bronchogenem Karzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatom, Gallengangkarzinom, Chorionkarzinom, Seminom, embryonalem Karzinom, Wilms-Tumor, Cervix-Krebs, Hodentumor, Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Epithelkarzinom, Gliom, Astrocytom, Medulloblastom, Kraniopharyngiom, Ependymom, Pinealom, Hämangioblastom, akustischem Neurom, Oligodendrogliom, Meningiom, Melanom, Neuroblastom, Retinoblastom, Leukämie, Lymphom, multiplem Myelom, Waldenströms Makroglobulinämie und Schwere-Kettenerkrankung; viralen Erkrankungen, wobei das virale Pathogen ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hepatitis Typ A, Hepatitis Typ B, Hepatitis Typ C, Influenza, Varicella, Adenovirus, Herpes-Simplex Typ I (HSV-I), Herpes Simplex Typ II (HSV-II), Rinderpest, Rhinovirus, Echovirus, Rotavirus, respiratorischem Synzytialvirus (RSV), Papillomvirus, Papovavirus, Cytomegalievirus, Echinovirus, Arbovirus, Huntavirus, Coxsackievirus, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, Poliovirus, menschliches Immunschwächevirus Typ I (HIV-I) und menschliches Immunschwächevirus Typ II (HIV-II); zur Immunsuppression bei Transplantationen; entzündungsbedingten Erkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis, Asthma, Sepsis, Multiple Sklerose, Typ 1 Diabetes, Lupus Erythematodes, Psoriasis und Inflammatory Bowel Disease; Zystische Fibrose; Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese wie z. B. diabetische Retinopathie, Hämangiome, Endometriose, Tumorangiogenese; infektiösen Erkrankungen; Autoimmunerkrankungen; Ischämie; Förderung der Nervenregeneration; fibrogenetischen Erkrankungen, wie z. B. Sklerodermie, Polymyositis, systemischer Lupus, Leberzirrhose, Keloidbildung, interstitielle Nephritis und pulmonare Fibrose; Die erfindungsgemäßen Verbindungen können insbesondere das Wachstum von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen hemmen und sind deshalb für die Tumorthapie geeignet.

[0146] Die vorliegende Erfindung umfasst weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Schutz normaler Zellen gegen Toxizität, die durch Chemotherapie verursacht ist, sowie zur Behandlung von Krankheiten, wobei Proteinfehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist, wie z. B. Skrapie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Huntington oder Alzheimer.

[0147] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems, von Herzkreislauferkrankungen und Kachexie.

[0148] Die Erfindung betrifft in einer weiteren Ausführungsform auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur HSP90-Modulation, wobei die modulierte biologische HSP90-Aktivität eine Immunreaktion in einem Individuum, Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, Genesung vom hypoxischen/anoxischen Stress, Genesung von Unterernährung, Genesung von Hitzestress, oder Kombinationen davon, hervorruft, und/oder wobei die Störung eine Art Krebs ist, eine Infektionserkrankung, eine Störung, die mit einem gestörten Proteintransport vom endoplasmatischen Retikulum, einer Störung, die mit Ischämie/Reperfusion einhergeht, oder Kombinationen davon, wobei die die mit Ischämie/Reperfusion einhergehende Störung eine Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrhythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist.

[0149] Die Erfindung betrifft in einer weiteren Ausführungsform auch die Verwendung der erfindungsgemä-

ßen Verbindungen und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandeln von Ischämie als Folge von Herzstillstand, Asystole und verzögerten ventrikulären Arrhythmien, Herzoperation, kardiopulmonärer Bypass-Operation, Organtransplantation, Rückenmarksverletzung, Kopftrauma, Schlaganfall, thromboembolischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall, cerebralem Vasospasmus, Hypotonie, Hypoglykämie, Status epilepticus, einem epileptischem Anfall, Angst, Schizophrenie, einer neurodegenerativen Störung, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, amyotropher lateraler Sklerose (ALS) oder Stress beim Neugeborenen ist.

Testverfahren zur Messung von HSP90 Inhibitoren

[0150] Die Bindung von Geldanamycin oder 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG) und deren kompetitive Hemmung an HSP90 kann benutzt werden, um die inhibitorische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zu bestimmen (Carreras et al. 2003, Chiosis et al. 2002). Im speziellen Fall wird ein Radioligand-Filterbindungstest verwendet. Als Radioligand wird dabei mit Tritium markiertes 17-Allylamino-geldanamycin, [³H]17AAG, verwendet. Dieser Filter-Bindungstest erlaubt eine gezielte Suche nach Inhibitoren, die mit der ATP-Bindestelle interferieren.

Material

Rekombinantes humanes HSP90α (E. coli exprimiert, 95% Reinheit); [³H]17AAG (17-Allylamino-geldanamycin, [allylamino-2,3-³H. Spezifische Aktivität: $1,11 \times 10^{12}$ Bq/mmol (Moravek, MT-1717); HEPES Filterpuffer (50 mM HEPES, pH 7,0, 5 mM MgCl₂, BSA 0.01%) Multiscreen-FB (1 µm) Filterplatte (Millipore, MAFBNOB 50).

Methode

[0151] Die 96 well Mikrotiter-Filterplatten werden zunächst gewässert und mit 0,1% Polyethylenimin beschichtet.

[0152] Der Test wird unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Reaktionstemperatur 22°C

Reaktionszeit: 30 min., Schütteln bei 800 upm

Testvolumen: 50 µl

Endkonzentrationen:

50 mM HEPES-HCl, pH 7,0, 5 mM MgCl₂, 0,01% (w/v) BSA

HSP90: 1,5 µg/assay

[³H]17AAG: 0,08 µM.

[0153] Am Ende der Reaktion wird der Überstand in der Filterplatte mit Hilfe eines Vakuum-Manifolds (Multiscreen Separation System, Millipore) abgesaugt und der Filter zweimal gewaschen.

[0154] Die Filterplatten werden dann in einem Beta-counter (Microbeta, Wallac) mit Szintillator (Microscint 20, Packard) gemessen.

[0155] Aus den „counts per minutes“-Werten wird „% der Kontrolle“ ermittelt und daraus der IC-50 Wert einer Verbindung kalkuliert.

Tabelle I

HSP90-Inhibierung durch einige repräsentative erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I

Verbindung der Formel I	IC ₅₀
"A1"	C
"A5"	C
"A6"	C
"A7"	C
"A8"	C
"A10"	C
"A11"	B
"A19"	C
"A46"	B
"A50"	B
"A54"	B
"A72"	C
"A73"	C
"A77"	B
"A95"	B
"A96"	A
"A97"	A
"A98"	B
"A117"	B
"A118"	B
"A125"	B
"A138"	B
"A140"	C
"A918"	A
"A933"	A

IC₅₀: 10 nM–1 µM = A

1 µM–10 µM = B

> 10 µM = C

[0156] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

LC-MS Bedingungen

Hewlett Packard System der HP 1100 Serie mit den folgenden Merkmalen:

Ionenquelle: Elektrospray (positive mode); Scan: 100–1000 m/z;

Fragmentier-Spannung: 60 V; Gas-Temperatur: 300°C, DAD: 220 nm.

Flussrate: 2.4 ml/Min. Der verwendete Splitter reduzierte nach dem DAD die Flussrate für das MS auf 0,75 ml/Min.

Säule: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Lösungsmittel: LiChrosolv-Qualität der Fa. Merck KGaA

Lösungsmittel A: H₂O (0.01% TFA)

Lösungsmittel B: ACN (0.008% TFA)

Gradient:

20% B → 100% B: 0 min bis 2.8 min

100% B: 2.8 min bis 3.3 min

100% B → 20% B: 3.3 min bis 4 min

Gradient polar:

5% B → 100% B: 0 min bis 3.0 min

100% B: 3.0 min bis 3.3 min

100% B → 20% B: 3.3 min bis 4 min

[0157] Die in den nachfolgenden Beispielen angegebenen Retentionszeiten R_t [min] und $M+H^+$ -Daten sind die Meßergebnisse der LC-MS-Messungen.

Beispiel 1

[0158] Herstellung von 2-Amino-4-methylcarbamoyl-chinazolin ("A1") 1.1 Zu 37,1 ml Natriummethylat (30%ige Lösung in Methanol) gibt man 200 ml Methanol und fügt unter Eiskühlung portionsweise 19,1 g Guanidiniumchlorid zu. Es wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Das ausgefallene Natriumchlorid wird abgetrennt. Das Filtrat wird eingeeengt, das restliche Lösungsmittel wird entfernt und man erhält die freie Guanidiniumbase als Öl.

[0159] Zu der öligen Base gibt man 22,1 g (2-Amino-phenyl)-oxo-essigsäure, Kaliumsalz und rührt 4 Stunden bei 135°. Man kühlt ab, verdünnt mit Wasser, säuert an und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 8,8 g 2-Amino-4-carboxy-chinazolin;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁): δ [ppm] 8.18 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H).

[0160] 1.2 100 mg 2-Amino-4-carboxy-chinazolin und 261,6 mg Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat werden in 5 ml Acetonitril suspendiert und mit 146,6 µl Triethylamin versetzt. Man gibt 53,6 mg Methylammoniumchlorid zu und rührt 16 Stunden bei 80° (Badtemperatur). Man kühlt ab, entfernt das Lösungsmittel und reinigt mittels RP-Flashchromatographie (Isco Compamion®);

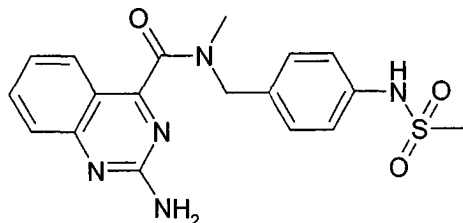
Ausbeute: 39,0 mg "A1";

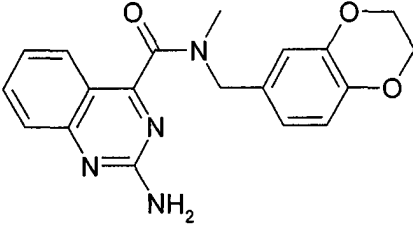
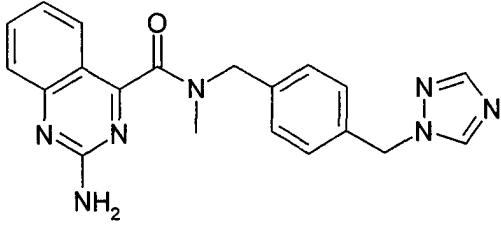
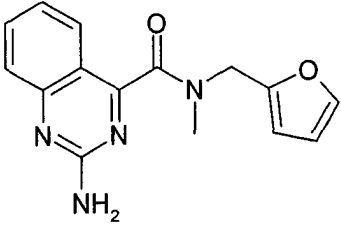
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TFA-d₁): δ [ppm] 8.31 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 2.93 (s, 3H).

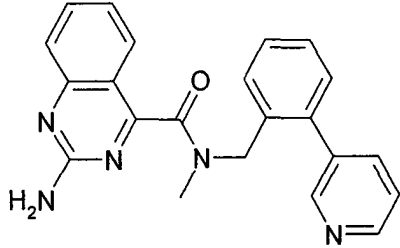
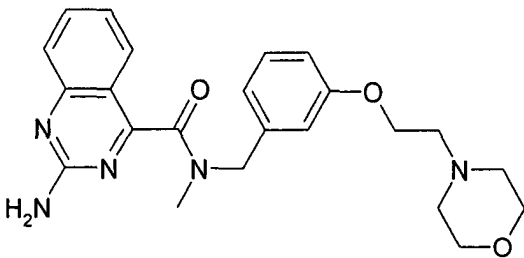
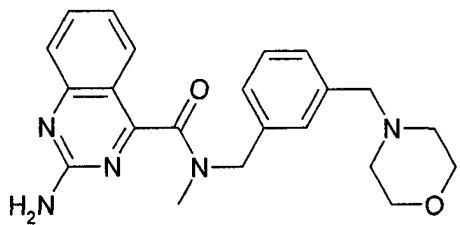
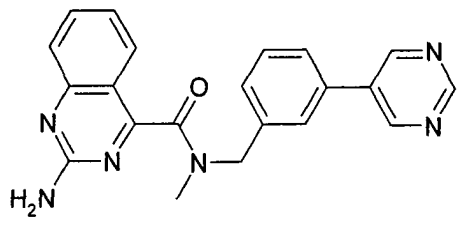
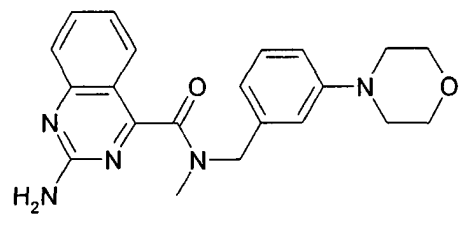
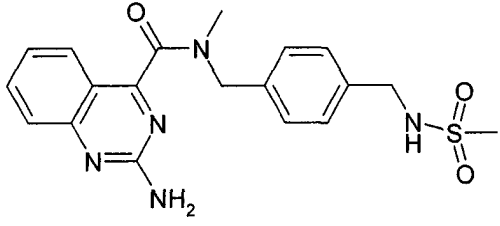
[0161] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

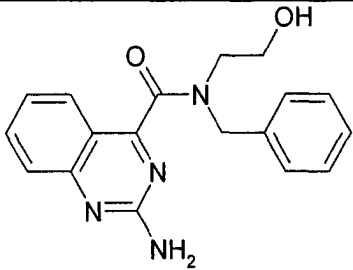
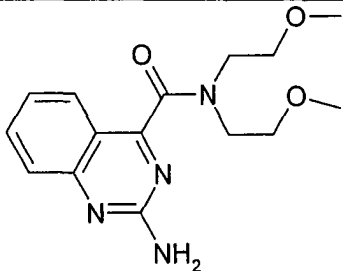
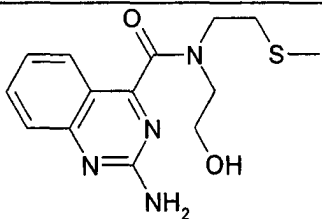
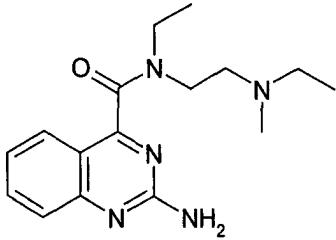
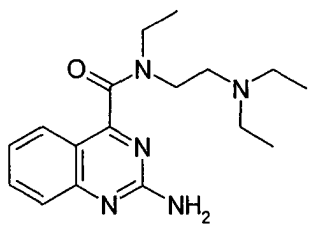
Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min]	M+H ⁺
"A2"	2-Amino-4-ethylcarbamoyl-chinazolin	1,027	217,24
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , TFA-d ₁): δ [ppm] 8.27 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 3.44 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)			
"A3"	2-Amino-4-isopropylcarbamoyl-chinazolin	1,162	231,27
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , TFA-d ₁): δ [ppm] 8.17 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 4.20 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)			
"A4"	2-Amino-4-isopropylcarbamoyl-chinazolin	1,203	231,27
"A5"	2-Amino-4-dimethylcarbamoyl-chinazolin	0,872	217,24
"A6"	2-Amino-4-ethyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,020	231,27
"A7"	2-Amino-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,164	245,3

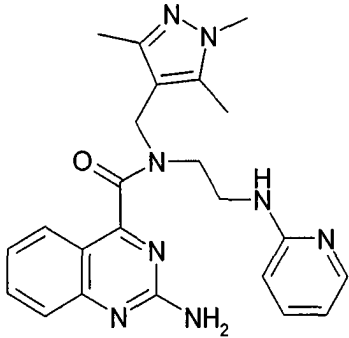
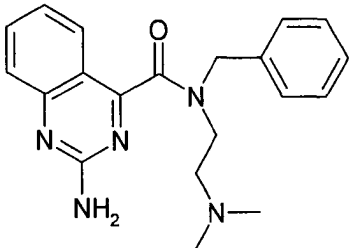
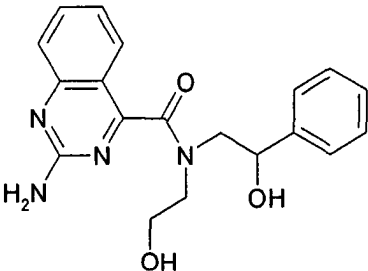
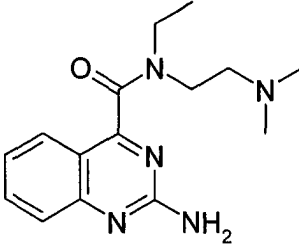
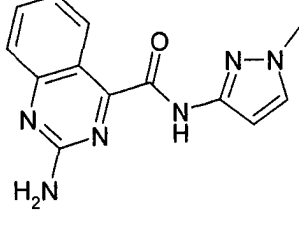
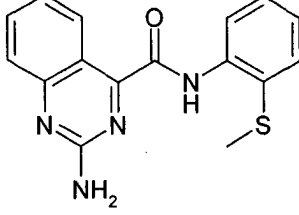
"A7a"	2-Amino-6-brom-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,630	324,2
"A8"	2-Amino-4-isopropyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,151	245,3
"A9"	2-Amino-4-isopropyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin	1,311	259,32
"A10"	2-Amino-4-propyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,189	245,3
"A11"	2-Amino-4-propyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin	1,347	259,32
"A12"	2-Amino-4-butyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,394	259,32
"A13"	2-Amino-4-isobutyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,370	259,32
"A14"	2-Amino-4-cyclopropylmethyl-carbamoyl-chinazolin	1,256	243,28
"A15"	2-Amino-4-cyclopropylmethyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,260	257,31
"A16"	2-Amino-4-cyclohexyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,474	285,36
"A19"	2-Amino-4-propargyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,105	241,27
"A20"	2-Amino-4-[(2-methoxyethyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin	1,016	261,3
"A22"	2-Amino-4-[(4-methylsulfonylamino-benzyl))-methyl-carbamoyl]-chinazolin	1,247	386,45

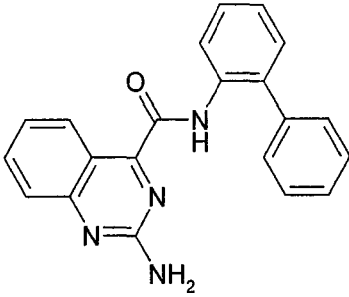
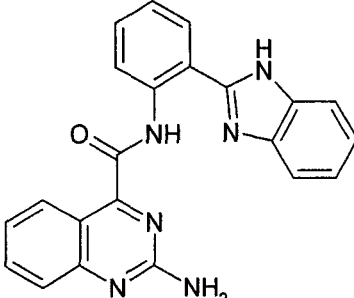
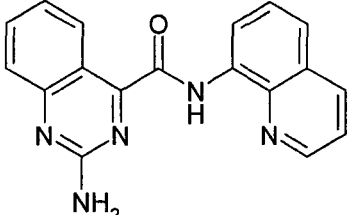
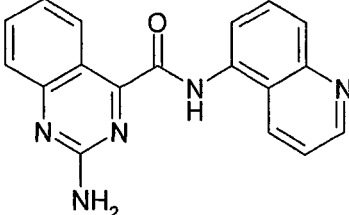
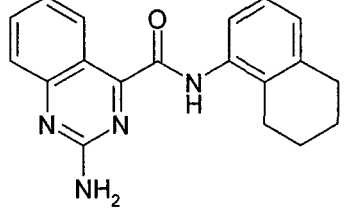


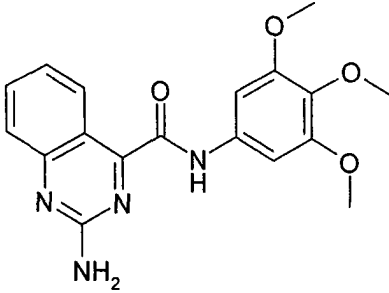
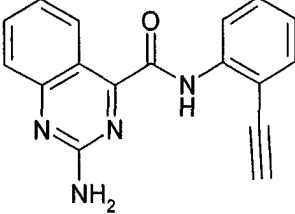
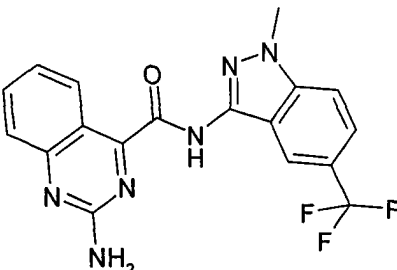
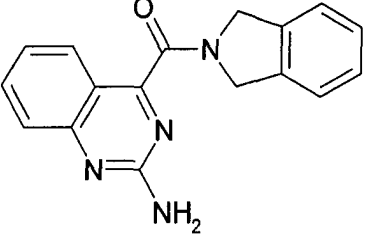
"A23"	2-Amino-4-[(3-methylsulfonylamino-benzyl))-methyl-carbamoyl]-chinazolin	1,287	386,45
"A24"	2-Amino-4-[(benzo[1,4]dioxan-6-yl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin 	1,493	351,38
"A25"	2-Amino-4-[(4-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-benzyl))-methyl-carbamoyl]-chinazolin 	1,247	374,42
"A26"	2-Amino-4-(furan-2-ylmethyl-methyl-carbamoyl)-chinazolin 	1,247	
"A27"	2-Amino-4-[(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl))-methyl-carbamoyl]-chinazolin	1,300	360,39

"A28"	2-Amino-4-[(2-pyridin-3-yl-benzyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin 	1,270	370,43
"A29"		1,118	422,5
"A30"		1,010	392,47
"A31"		1,335	371,42
"A32"		1,430	378,45
"A33"		1,226	400,47

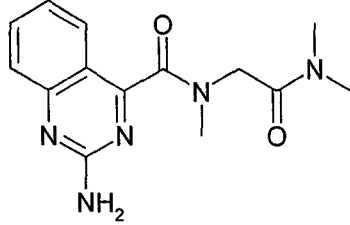
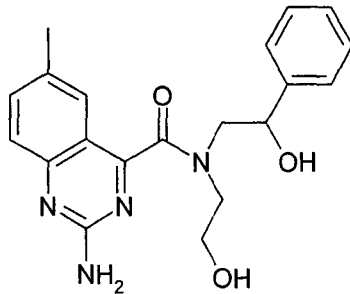
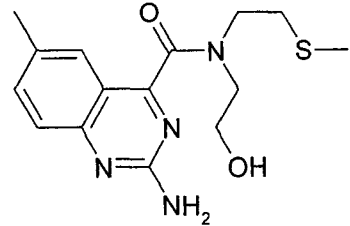
"A34"	2-Amino-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)- chinazolin	0,950	259,28
"A35"		1,345	323,37
"A36"		1,163	305,35
"A37"		1,183	307,39
"A38"		0,839	302,39
"A39"		0,886	316,42

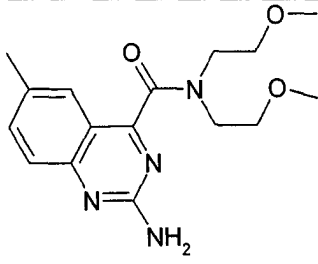
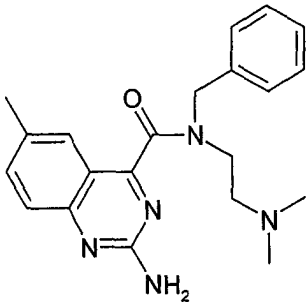
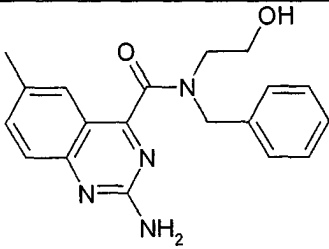
"A40"		1,021	431,52
"A41"		1,155	350,44
"A42"			353,39
"A43"		0,805	288,37
"A44"		1,289	269,28
"A45"		1,592	311,38

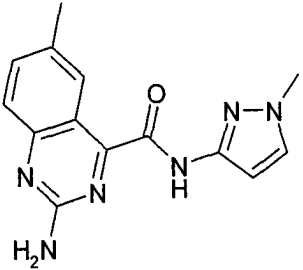
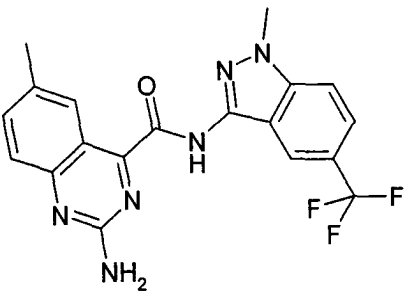
"A46"		2,827	341,39
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 10.340 (s, 1H), 7.794 (m, 2H), 7.691 (m, 1H), 7.494-7.362 (m, 9H), 7.139 (m, 1H), 6.841 (s, 2H)			
"A47"		1,727	381,41
"A48"		2,053	316,34
"A49"		1,248	316,34
"A50"		2,064	319,38
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 10.185 (s, 1H), 8.301 (d, 1H), 7.741 (m, 1H), 7.522-7.476 (m, 2H), 7.282 (t, 1H), 7.160 (t, 1H), 7.061 (s, 2H), 7.001 (d, 1H), 2.775 (m, 2H), 2.719 (m, 2H), 1.803-1.711 (m, 4H)			

"A51"		1,606	355,37
"A52"		1,628	289,31
"A53"		2,040	387,34
"A54"	2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin 	1,470	291,33
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.779-7.735 (m, 2H), 7.530-7.440 (m, 2H), 7.345-7.231 (m, 4H), 7.167 (s, 2H), 4.983 (s, 2H), 4.666 (s, 2H)			
"A55"	2-Amino-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,763	370,23
"A56"	2-Amino-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,245	307,32
"A57"	2-Amino-4-phenylcarbamoyl-chinazolin	1,222	265,29

"A58"	2-Amino-4-benzylcarbamoyle- chinazolin	1,411	279,31
"A59"	2-Amino-4-benzyl-methyl-carbamoyle- chinazolin	1,528	293,34
"A60"	2-Amino-4-[(3-trifluormethylbenzyl)- methyl-carbamoyle]-chinazolin	1,409	361,34
"A61"	2-Amino-4-(pyridin-3-ylmethyl-methyl- carbamoyle)-chinazolin	0,853	294,33
"A62"	2-Amino-4-[(3-fluorbenzyl)-methyl- carbamoyle]-chinazolin	1,130	311,33
"A63"	2-Amino-4-[(4-methoxybenzyl)- methyl-carbamoyle]-chinazolin	1,075	323,37
"A64"	2-Amino-4-[(3-methylbenzyl)-methyl- carbamoyle]-chinazolin	1,254	307,37
"A65"	2-Amino-4-phenyl-methyl-carbamoyle- chinazolin	0,850	279,31
"A66"	2-Amino-4-(furan-2-ylmethyl-methyl- carbamoyle)-chinazolin	1,323	283,3
"A67"	2-Amino-4-(pyridin-2-ylmethyl-methyl- carbamoyle)-chinazolin	1,058	294,33
"A68"	2-Amino-4-[(2-fluorbenzyl)-methyl- carbamoyle]-chinazolin	1,115	311,33
"A69"	2-Amino-4-[(2-methoxybenzyl)- methyl-carbamoyle]-chinazolin	1,125	323,37
"A70"	2-Amino-4-[(2-methylbenzyl)-methyl- carbamoyle]-chinazolin	1,207	307,37
"A71"	2-Amino-4-benzyl-ethyl-carbamoyle- chinazolin	1,189	307,37
"A72"	2-Amino-4-[(3-chlor-6- methoxybenzyl)-methyl-carbamoyle]- chinazolin	1,339	357,81

"A73"	2-Amino-4-[(4-fluorobenzyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin	1,135	311,33
"A74"	2-Amino-4-[(3-methoxybenzyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin	1,102	323,37
"A75"	2-Amino-4-dimethylcarbamoylmethyl-methyl-carbamoyl-chinazolin 	0,917	288,32
"A76"	2-Amino-4-[(4-methylbenzyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin	1,257	307,37
"A77"	2-Amino-6-methyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,283	259,32
"A78"	2-Amino-6-methyl-4-benzyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin	1,531	307,37
"A79"		1,405	367,42
"A80"		1,295	321,41

"A81"		1,252	319,38
"A82"	2-Amino-6-methyl-4-propyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin	1,444	273,35
"A83"	2-Amino-6-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-chinazolin	1,083	273,31
"A84"	2-Amino-6-methyl-4-isopropyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin	1,403	273,35
"A85"		1,243	364,46
"A86"	2-Amino-6-methyl-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,585	305,35
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8.138 (s, 1H), 7.580 (dd, 1H), 7.527 (bs, 1H), 7.440 (m, 2H), 7.342-7.238 (m, 2H), 6.902 (s, 2H), 4.981 (s, 2H), 4.643 (s, 2H), 2.352 (s, 3H)			
"A87"		1,492	337,39

"A88"	2-Amino-6-methyl-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-carbamoyl]-chinazolin	1,401	283,31
			
"A89"	2-Amino-6-methyl-4-[(1-methyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl)-carbamoyl]-chinazolin	2,044	401,36
			
"A90"	2-Amino-6-methyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,841	384,25
"A91"	2-Amino-6-methyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,308	321,35
"A95"	2-Amino-6-ethyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,471	335,38
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.959 (m, 1H), 7.866 (s, 1H), 7.731 (m, 1H), 7.132 (m, 1H), 6.763 (m, 1H), 6.770 (m, 1H), 4.958 (d, 2H), 4.692 (d, 2H), 2.765 (q, 2H), 1.223 (t, 3H)			
"A96"	2-Amino-6-ethyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,958	398,28

¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.685 - 7.209 (m, 6H), 6.911 (bs, 2H), 4.958 (d, 2H), 4.635 (d, 2H), 2.654 (q, 2H), 1.178 (t, 3H)			
"A97"	2-Amino-6-ethyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,732	319,38
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.640 (m, 1H), 7.532 (m, 1H), 7.450 (m, 2H), 7.329 (m, 1H), 7.263 (m, 2H), 6.910 (bs, 2H), 4.985 (s, 2H), 4.635 (s, 2H), 2.654 (q, 2H), 1.176 (t, 3H)			
"A98"	2-Amino-6-ethyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,476	273,35
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.609 (m, 1H), 7.415 (m, 1H), 7.269 (m, 1H), 6.870 (bs, 2H), 3.553 (q, 2H), 3.099 (q, 2H), 2.670 (q, 2H), 1.234 (t, 3H), 1.187 (t, 3H), 1.001 (t, 3H)			
"A99"	2-Amino-6-ethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,339	271,34
"A100"	2-Amino-6-ethyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,468	285,36
"A101"	2-Amino-6-ethyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-chinazolin	1,255	287,33
"A102"	2-Amino-6-ethyl-4-(azepan-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,571	299,39
"A103"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1.479	285,36
"A104"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,610	299,39
"A105"	2-Amino-6-ethyl-4-(4-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,656	299,39
"A106"	2-Amino-6-ethyl-4-(2,6-dimethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,647	299,39
"A107"	2-Amino-6-ethyl-4-(3-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,606	299,39

"A108"	2-Amino-6-ethyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,081	300,33
"A109"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,483	315,39
"A110"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-propyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,844	327,44
"A111"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,708	313,42
"A112"	2-Amino-6-propyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	2,085	412,31
"A113"	2-Amino-6-propyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,853	333,41
"A114"	2-Amino-6-propyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,614	287,38
"A115"	2-Amino-6-propyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,584	349,41
"A116"	2-Amino-6-isopropyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,573	349,41
"A117"	2-Amino-6-isopropyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	2,068	412,31
"A118"	2-Amino-6-isopropyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,871	333,41
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.695 (dd, 1H), 7.531 (d, 1H), 7.481-7.244 (m, 5H), 6.907 (s, 2H), 4.988 (s, 2H), 4.672 (s, 2H), 2.958 (m, 1H), 1.202 (m, 6H)			
"A119"	2-Amino-6-isopropyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,605	287,38

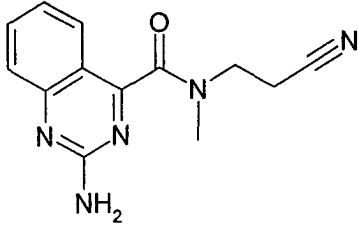
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.668 (dd, 1H), 7.427 (d, 1H), 7.274 (d, 1H), 6.871 (s, 2H), 3.557 (q, 2H), 3.095 (q, 2H), 2.995-2.926 (m, 1H), 1.256-1.203 (m, 9H), 0.997 (t, 3H)			
"A120"	2-Amino-6-isopropyl-4-(2-propyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,951	341,47
"A121"	2-Amino-6-isopropyl-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin	1,843	327,44
"A122"	2-Amino-6-sec.-butyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,950	347,43
"A123"	2-Amino-6-tert.-butyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,873	347,43
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.878 (dd, 1H), 7.626 (d, 1H), 7.495-7.248 (m, 5H), 6.953 (s, 2H), 4.988 (s, 2H), 4.701 (s, 2H), 1.282 (s, 9H)			
"A124"	2-Amino-6-brom-4-benzyl-methyl-carbamoyl-chinazolin	1,866	372,24
"A125"	2-Amino-6-brom-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,943	370,23
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8.143 (d, 1H), 7.957 (dd, 1H), 7.451 (d, 1H), 7.361-7.256 (m, 4H), 7.213 (s, 2H), 4.993 (s, 2H), 4.745 (s, 2H)			
"A126"	2-Amino-6-brom-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	2,189	449,13
"A127"	2-Amino-6-chlor-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	2,192	404,67
"A128"	2-Amino-6-chlor-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,890	325,77
"A129"	2-Amino-6-chlor-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,585	279,74

Beispiel 2

Herstellung von 2-Amino-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-chinazolin ("A17")

[0162] Zu einer Lösung von 100 mg 2-Amino-4-carboxy-chinazolin in 2 ml DMF gibt man 68,76 µl Isobutylchloroformiat und 63,93 µl 4-Methylmorpholin. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur, gibt 50,66 mg 3-Hydroxypyrrolidin dazu und rührt 30 Minuten nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 55,7 mg "A17"; Rt 0,797; M+H⁺ 259,28.

[0163] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min]	M+H ⁺
"A18"	2-Amino-4-[(2-cyanethyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin 	0,938	256,28
"A21"	2-Amino-4-[(2-dimethylaminoethyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin	0,680	274,34

Beispiel 3

Herstellung von 2-Amino-6-methyl-4-(5-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A92")

[0164] Eine Mischung von 56,6 mg "A91", 11 µl Iodmethan und 48,8 mg Kaliumcarbonat in 2 ml Aceton wird 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 1 DMSO gelöst und über HPLC gereinigt. Man erhält 19 mg "A92"; Rt 1,590; M+H⁺ 335,38.

[0165] Analog erhält man

2-Amino-6-methyl-4-(5-ethoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A93"); Rt 1,772; M+H⁺ 349,41; 2-Amino-6-methyl-4-(5-isopropoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A94"); Rt 1,876; M+H⁺ 363,43;

Beispiel 4

Herstellung von 2-Amino-6-iod-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A130")

[0166] Eine Lösung von 5,14 g 1-(2-Boc-amino-5-iod-phenyl)-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethan-1,2-dion in 20 ml trockenem THF wird mit 3,17 g Cäsiumfluorid versetzt. Dann wird eine Lösung von 2,6 ml N,N'-Bis(trimethylsilyl)carbodiimid in 1 ml THF innerhalb von 10 Minuten zugetropft und 1 Stunde unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet und entfernt das Lösungsmittel. Man erhält 4 g "A130".

Beispiel 5

Herstellung von 2-Amino-6-phenyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A131") [Suzuki-Kopplung]

[0167] Eine Mischung von 160 mg "A130", 56,24 mg Benzolboronsäure, 2 ml Ethylenglycoldimethylether,

22,21 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 106,25 mg Kaliumcarbonat und 50 µl Wasser wird unter Argonatmosphäre 30 Minuten bei 120° in der Mikrowelle bestrahlt. Man gießt auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet und entfernt das Lösungsmittel. Man löst in 1 ml DMSO und chromatographiert mittels HPLC. Man erhält 10 mg "A131";

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.080 (dd, 1H), 7.984 (d, 1H), 7.703-7.260 (m, 10H), 7.125 (s, 2H), 5.021 (s, 2H), 4.752 (s, 2H).

[0168] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min]	M+H ⁺
"A132"	2-Amino-6-(3-hydroxymethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,660	397,45
"A133"	2-Amino-6-(4-hydroxymethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,572	397,45
"A134"	2-Amino-6-(2-hydroxymethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,705	397,45
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8.150-8.120 (m, 2H), 7.853 (d, 1H), 7.598 (d, 1H), 7.456-7.253 (m, 7H), 5.021 (s, 2H), 4.860 (s, 2H), 4.388 (s, 2H)			
"A135"	2-Amino-6-(4-cyanmethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,851	406,46
"A136"	2-Amino-6-cyan-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,712	316,34
"A138"	2-Amino-6-phenyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,762	321,4
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 8.053 (dd, 1H), 7.674 (d, 1H), 7.647-7.629 (m, 2H), 7.579-7.559 (m, 1H), 7.513-7.483 (m, 2H), 7.403-7.369 (m, 1H), 7.097 (s, 2H), 3.579 (q, 2H), 3.165 (q, 2H), 1.248 (t, 3H), 1.036 (t, 3H)			

Beispiel 6

Herstellung von 2-Amino-6-brom-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A137")

[0169] Eine Lösung von 800 mg 1-(2-BOC-Amino-5-brom-phenyl)-2-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethan-1,2-dion in 5 ml trockenem THF wird mit 1,09 g Cäsiumfluorid versetzt. Dann wird eine Lösung von 0,813 ml N,N'-Bis(trimethylsilyl)carbodiimid in 1 ml THF innerhalb von 10 Minuten zugetropft und 1 Stunde unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet und entfernt das Lösungsmittel. Man erhält 302 mg "A137".

[0170] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min]	M+H ⁺
"A150"	2-Amino-6-fluor-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,687	309,32
"A151"	2-Amino-6-methoxy-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,544	
durch Etherspaltung mit BBr ₃ erhält man daraus			
"A151a"	2-Amino-6-hydroxy-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,295	
"A152"	2-Amino-6-nitro-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,801	336,32
durch Hydrierung mit Wasserstoff erhält man daraus			
"A152a"	2,6-Diamino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,242	306,34
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] 7.472-7.439 (m, 2H), 7.363-7.188 (m, 5H), 6.720 (d, 1H), 6.419 (s, 2H), 5.268 (s, 2H), 4.947 (s, 2H), 4.618 (s, 2H)			
"A153"	2-Amino-8-methyl-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,662	305,35
"A952"	2-Amino-7-chlor-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin		325,77

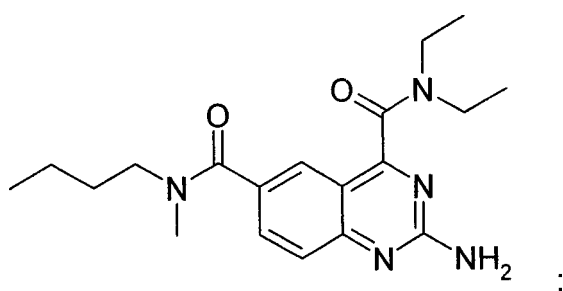
Beispiel 7

Herstellung von 2-Amino-6-(butyl-methyl-carbamoyl)-4-diethylcarbamoyl-chinazolin ("A139")

[0171] Im Autoklaven werden bei 30 bar und 130° umgesetzt:

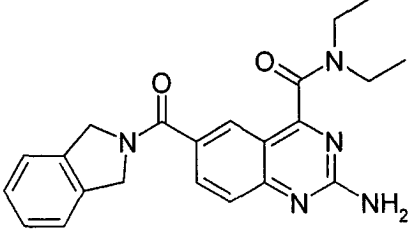
100 mg 2-Amino-6-brom-4-diethylcarbamoyl-chinazolin, 30 ml 1,4-Dioxan, 7 ml Kohlenmonoxid, 10 mg (1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen)-dichloropalladium(II), 50 mg N,N,N',N'-tetramethylethyldiamin und 80 mg N-Methylbutylamin.

[0172] Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand RP-flashchromatographiert (Isco Companion®), anschließend lyophilisiert. Man erhält 42,4 mg "A139"



Rt 1,088; M+H⁺ 358,46.

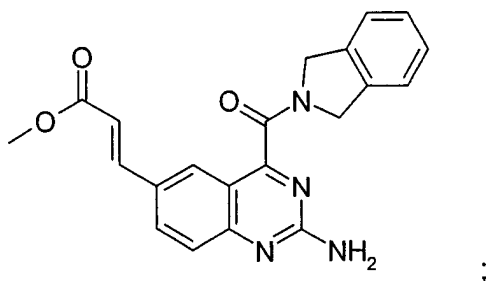
[0173] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min]	M+H ⁺
"A140"	2-Amino-6-ethyl-carbamoyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin	1,238	316,38
"A141"	2-Amino-6-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-4-diethylcarbamoyl-chinazolin		390,46
			

Beispiel 8

Herstellung von 2-Amino-6-((E)-2-methoxycarbonyl-vinyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A142")

[0174] Eine Mischung von 562 mg "A130", 122,3 µl Methylacrylat, 374,3 µl Triethylamin, 15,15 mg Palladium(II)acetat, 20,55 mg Tris-o-toylamin und 4 ml Acetonitril wird unter Argonatmosphäre 30 Minuten bei 120° in der Mikrowelle bestrahlt. Man gießt auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Man trocknet und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in wenig Acetonitril aufgenommen. Das Produkt fällt unter Ultraschallbestrahlung aus. Man erhält 196,5 mg "A142"



Rt 1,805; M+H⁺ 375,4.

[0175] Durch Hydrierung in THF mit Palladium/Aktivkohle erhält man aus "A142" die Verbindung 2-Amino-6-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A143"); Rt 1,615; M+H⁺ 377,42.

[0176] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

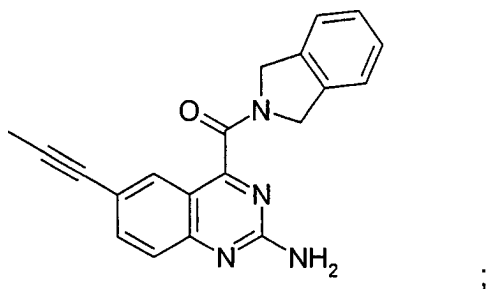
Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min]	M+H ⁺
"A144"	2-Amino-6-((E)-styryl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	2,180	393,46
"A145"	2-Amino-6-(2-phenyl-ethyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	2,020	395,48

Beispiel 9

Herstellung von 2-Amino-6-(3-trimethylsilylprop-1-ynyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A146")

[0177] Eine Mischung von 100 mg "A130", 42,98 μ l Trimethyl-prop-2-ynyl-silan, 3,37 mg Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, 1,83 mg Kupfer(I)iodid, 0,16 ml Triethylamin und 0,5 ml DMF wird unter Argonatmosphäre 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird danach unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Man gibt 1 ml Acetonitril dazu und chromatographiert mittels präparativer HPLC. Man erhält 18 mg "A146"; Rt 2,441; M+H⁺ 401,56.

[0178] Die Abspaltung der Trimethylsilylgruppe erfolgt durch Rühren von 15 mg "A146" in 2 ml THF und 4,47 μ l KOH (47%). Man gießt in Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 12 mg 2-Amino-6-(prop-1-ynyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A147")



Rt 1,873; M+H⁺ 329,37.

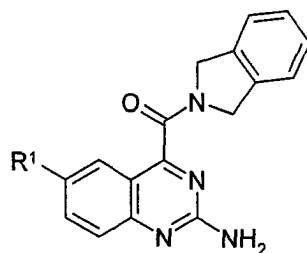
[0179] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min]	M+H ⁺
"A148"		2,449	
"A149"		1,801	315,35

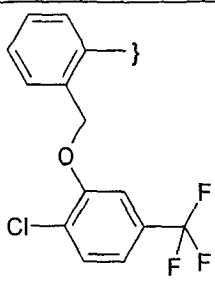
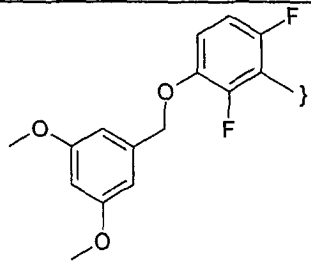
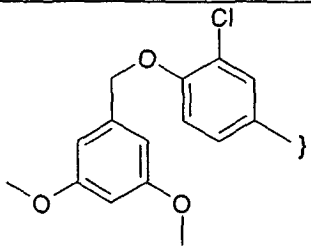
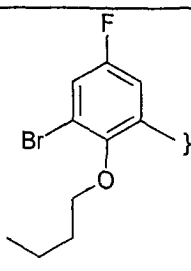
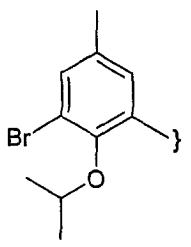
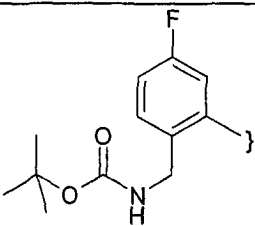
[0180] Analog Beispiel 1 oder Beispiel 4 werden die nachstehenden Verbindungen der Formel Ia, Ib, Ic und Id erhalten (Tabellen 1–4)

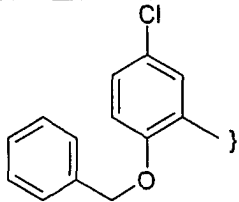
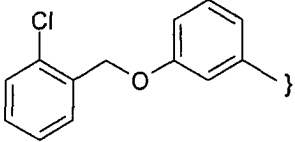
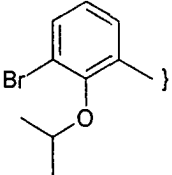
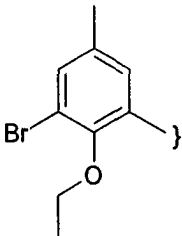
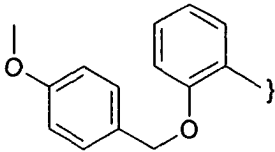
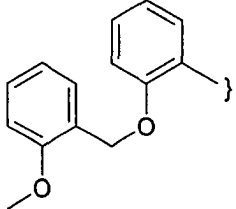
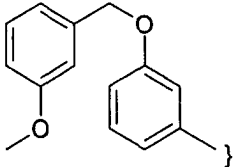
Tabelle 1

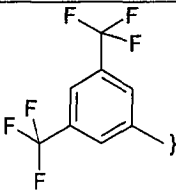
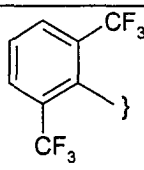
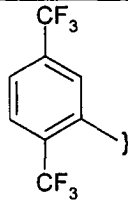
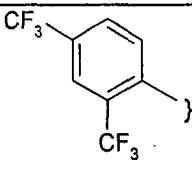
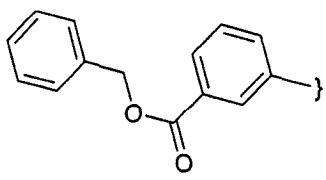
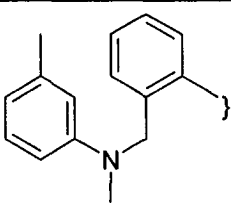
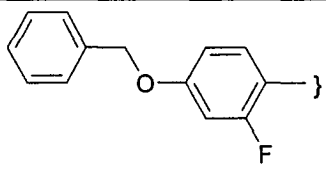
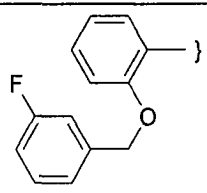
Verbindungen der Formel Ia

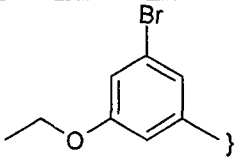
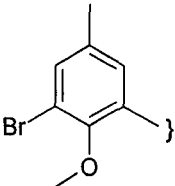
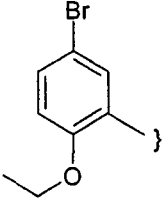
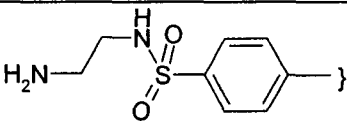
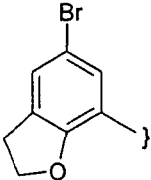
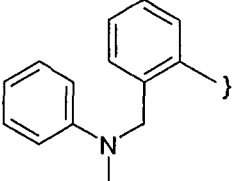
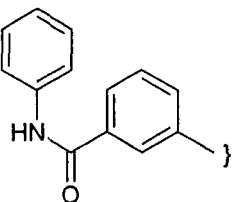
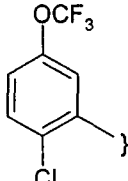


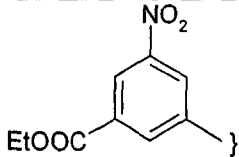
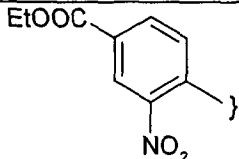
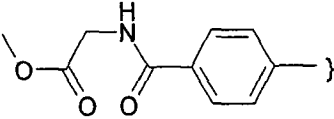
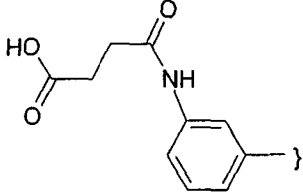
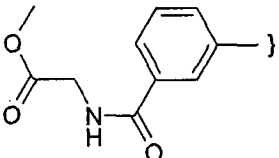
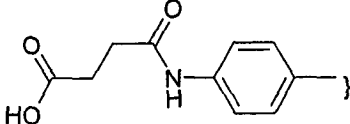
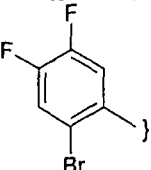
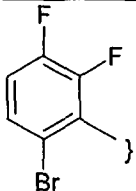
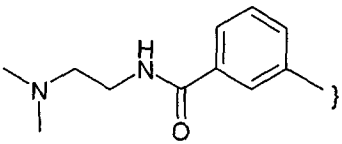
Verbindung-Nr.	R ¹	
"A154"	CH ₂ CH ₂ OH	
"A155"	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	
"A156"	OCH ₂ CH ₂ OH	
"A157"	NHCH ₂ CH ₂ OH	
"A158"	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A159"	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A160"	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A161"	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A162"	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	
"A163"	N(CH ₂ CH ₂ NHCH ₃)(CH ₂ CH ₂ OH)	

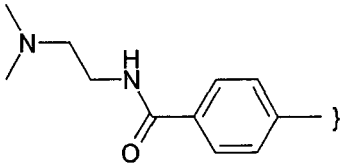
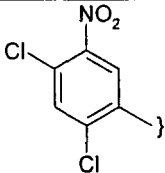
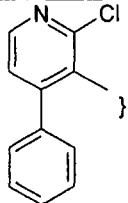
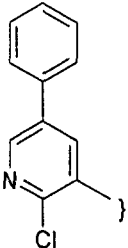
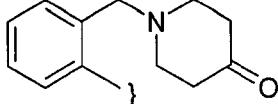
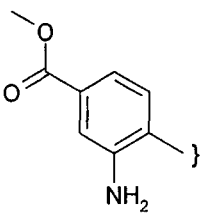
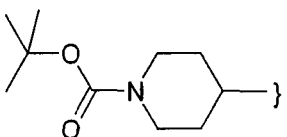
"A164"		
"A165"		
"A166"		
"A167"		
"A168"		
"A169"		

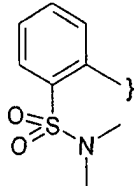
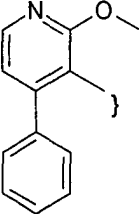
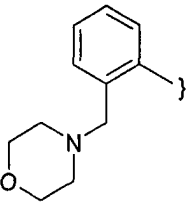
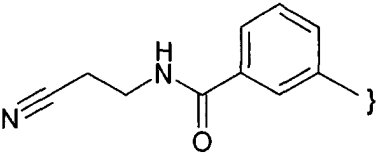
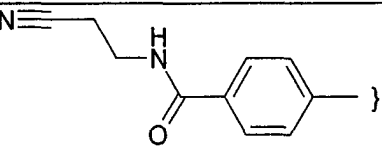
"A170"		
"A171"		
"A172"		
"A173"		
"A174"		
"A175"		
"A176"		

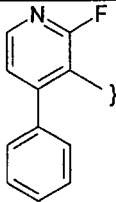
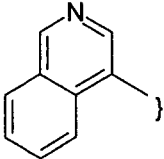
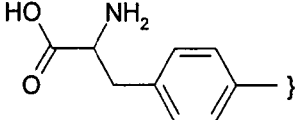
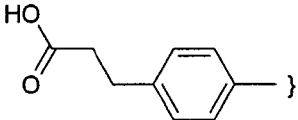
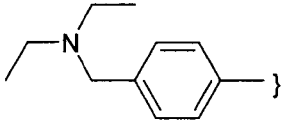
"A177"		
"A178"		
"A179"		
"A180"		
"A181"		
"A182"		
"A183"		
"A184"		

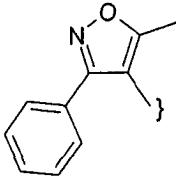
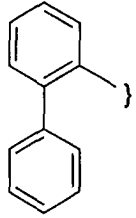
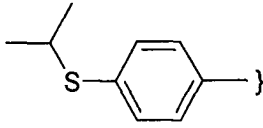
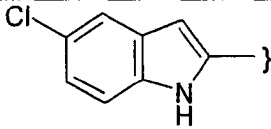
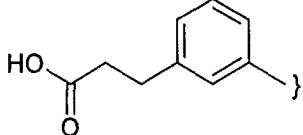
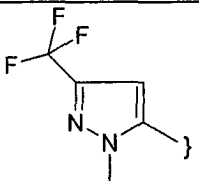
"A185"	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)Br</chem>	
"A186"	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)Br</chem>	
"A187"	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C(=O)Br</chem>	
"A188"	 <chem>NCNCCS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	
"A189"	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1C2=CC=CO2)C=O</chem>	
"A190"	 <chem>CN(Cc1ccccc1)Cc2ccccc2</chem>	
"A191"	 <chem>NC(=O)Cc1ccccc1Cc2ccccc2</chem>	
"A192"	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C(=O)OC(F)(F)F</chem>	

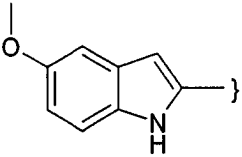
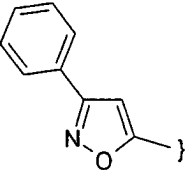
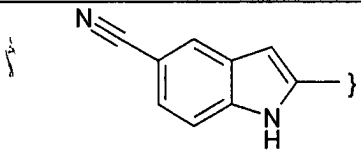
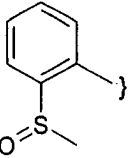
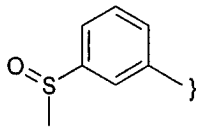
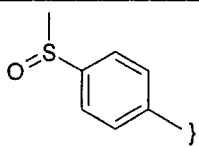
"A193"	 <p>Chemical structure of ethyl 3-nitro-4-(substituted)benzoate. The benzene ring has a nitro group (NO₂) at the 3-position and an ethyl ester group (EtOOC) at the 4-position. A substituent is shown at the 1-position.</p>	
"A194"	 <p>Chemical structure of ethyl 3-nitro-4-(substituted)benzoate. The benzene ring has an ethyl ester group (EtOOC) at the 4-position and a nitro group (NO₂) at the 3-position. A substituent is shown at the 1-position.</p>	
"A195"	 <p>Chemical structure of methyl 2-(4-(substituted)phenyl)acetimidate. It features a methyl ester group, an imidate group, and a 4-(substituted)phenyl ring.</p>	
"A196"	 <p>Chemical structure of 4-(4-(substituted)phenyl)butanoic acid. It consists of a butanoic acid chain with a 4-(substituted)phenyl group attached to the gamma carbon.</p>	
"A197"	 <p>Chemical structure of methyl 2-(4-(substituted)phenyl)acetimidate. It features a methyl ester group, an imidate group, and a 4-(substituted)phenyl ring.</p>	
"A198"	 <p>Chemical structure of 4-(4-(substituted)phenyl)butanoic acid. It consists of a butanoic acid chain with a 4-(substituted)phenyl group attached to the gamma carbon.</p>	
"A199"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-2,4-difluorobenzene. The benzene ring has fluorine atoms at the 2 and 4 positions and a bromine atom at the 3 position. A substituent is shown at the 1 position.</p>	
"A200"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-2,4-difluorobenzene. The benzene ring has fluorine atoms at the 2 and 4 positions and a bromine atom at the 3 position. A substituent is shown at the 1 position.</p>	
"A201"	 <p>Chemical structure of N-(3-(dimethylamino)propyl)-4-(substituted)benzamide. It features a dimethylamino group, a propyl chain, and a 4-(substituted)phenyl ring.</p>	

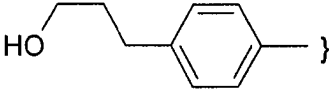
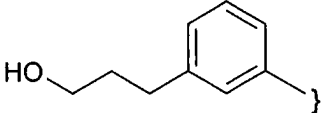
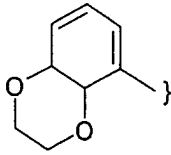
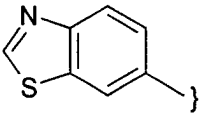
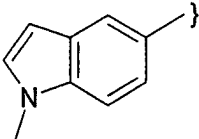
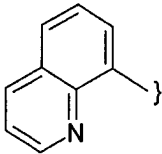
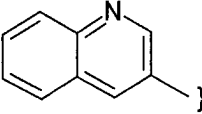
"A202"		
"A203"		
"A204"		
"A205"		
"A206"		
"A207"		
"A208"	3-Brom-5-methoxy-phenyl	
"A209"	3-Brom-6-methoxy-phenyl	
"A210"		

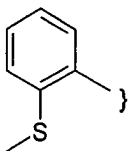
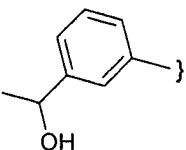
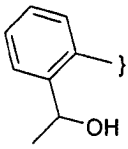
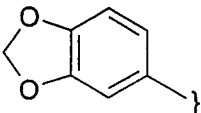
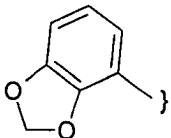
"A211"		
"A212"		
"A213"	2-Benzyloxy-phenyl	
"A214"	2-Nitro-4-methoxycarbonyl-phenyl	
"A215"	3-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A216"	4-Chlor-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A217"	2-Chlor-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A218"	2-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A219"	4-Chlor-2-trifluoromethyl-phenyl	
"A220"	3-Fluor-4-trifluoromethoxy-phenyl	
"A221"		
"A222"	2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A223"	4-Methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A224"		
"A225"		

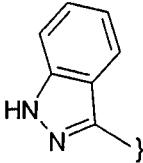
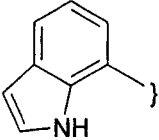
"A226"		
"A227"	3,5-Difluor-2-methoxycarbonyl-phenyl	
"A228"	2-Methylsulfonylamino-phenyl	
"A229"	2,3,4-Trimethoxy-phenyl	
"A230"	3-Fluor-4-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A231"	2-Fluor-4-methoxycarbonyl-6-methyl-phenyl	
"A232"		
"A233"		
"A234"	2-tert.-Butoxymethyl-phenyl	
"A235"		
"A236"	2-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A237"	3-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl	
"A238"	3-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A239"		
"A240"	2-Trifluormethoxy-phenyl	
"A241"	3-Trifluormethoxy-phenyl	
"A242"	2-Hydroxy-4-trifluormethyl-phenyl	
"A243"	4-Trifluormethoxy-phenyl	

"A244"	2-Aminomethyl-4-fluor-phenyl	
"A245"		
"A246"	3-Chlor-4-carboxy-phenyl	
"A247"	4-Chlor-2-carboxy-phenyl	
"A248"		
"A249"	3-Fluor-6-methoxycarbonyl-phenyl	
"A250"		
"A251"		
"A252"	2-Dimethylamino-6-methoxy-phenyl	
"A253"	3-Isopropyl-6-methoxy-phenyl	
"A254"		
"A255"	2-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A256"	3-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A257"		
"A258"	4-Cyan-6-nitro-phenyl	

"A259"		
"A260"	4-Trifluormethyl-phenyl	
"A261"	3-Trifluormethyl-phenyl	
"A262"	2-Trifluormethyl-phenyl	
"A263"		
"A264"	4-Chlor-2-methoxy-phenyl	
"A265"	2-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A266"	3-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A267"		
"A268"		
"A269"		
"A270"		
"A271"	3-Carboxy-4-fluor-phenyl	
"A272"	3-Carboxy-2-fluor-phenyl	
"A273"	2,5-Dimethoxy-phenyl	
"A274"	2,4-Dimethoxy-phenyl	
"A275"	2-Chlor-5-cyan-phenyl	

"A276"	3-Amino-5-carboxy-phenyl	
"A277"	4-Ethoxy-3-methyl-phenyl	
"A278"		
"A279"	4-Ethoxy-2-methyl-phenyl	
"A280"		
"A281"	3-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A282"	2-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A283"		
"A284"	2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl	
"A285"		
"A286"	2-(Acetylamino)-phenyl	
"A287"		
"A288"	3-Chlor-6-fluor-phenyl	
"A289"	3-Chlor-2-fluor-phenyl	
"A290"		
"A291"		
"A292"	3-Carboxy-thiophen-2-yl	

"A293"	2-Carboxy-thiophen-5-yl	
"A294"	4-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A295"	3-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A296"	2-Fluor-5-hydroxymethyl-phenyl	
"A297"	2-Fluor-4-methoxy-phenyl	
"A298"	2-Aminomethyl-5-fluor-phenyl	
"A299"		
"A300"		
"A301"		
"A302"	2-Methoxymethyl-phenyl	
"A303"		
"A304"	2-Carboxy-phenyl	
"A305"		
"A306"	4-Carboxy-phenyl	
"A307"	3-Carboxy-phenyl	
"A308"	3-Aminocarbonyl-phenyl	
"A309"	4-Aminocarbonyl-phenyl	
"A310"	2-Aminocarbonyl-phenyl	
"A311"	3-Cyan-4-fluor-phenyl	
"A312"	4-Cyan-3-fluor-phenyl	

"A313"	3-Cyan-6-fluor-phenyl	
"A314"		
"A315"	3-Cyanmethyl-phenyl	
"A316"		
"A317"	3-Fluor-4-hydroxy-phenyl	
"A318"	4-Fluor-2-hydroxy-phenyl	
"A319"	3-Fluor-6-hydroxy-phenyl	
"A320"	3-Methoxy-phenyl	
"A321"	4-Hydroxy-2-methyl-phenyl	
"A322"	4-Hydroxymethyl-phenyl	
"A323"	2-Methoxy-phenyl	
"A324"	4-Methoxy-phenyl	
"A325"	2,5-Dimethyl-phenyl	
"A326"	2-Ethyl-phenyl	
"A327"	2,4-Dimethyl-phenyl	
"A328"	2-Cyan-phenyl	
"A329"	3-Cyan-phenyl	
"A330"	1-Methyl-piperidin-4-yl	
"A331"	2-Fluor-phenyl	
"A332"	4-Fluor-phenyl	
"A333"	4-Hydroxy-phenyl	
"A334"	3-Hydroxy-phenyl	
"A335"	2-Hydroxy-phenyl	
"A336"	3-Amino-phenyl	
"A337"	2-Methyl-pyridin-5-yl	
"A338"	4-Methyl-pyridin-2-yl	

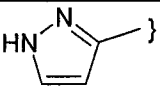
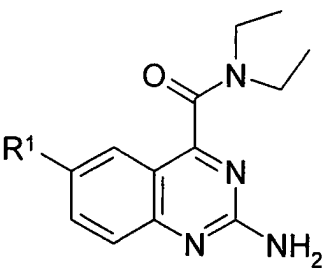
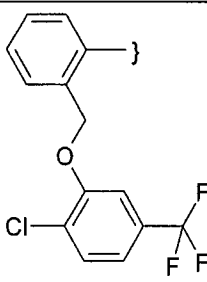
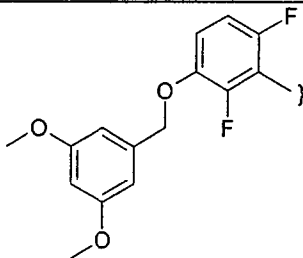
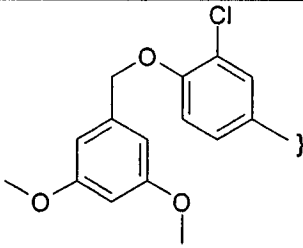
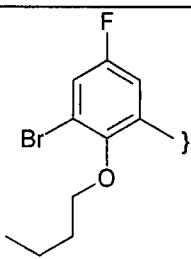
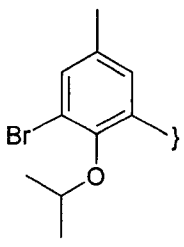
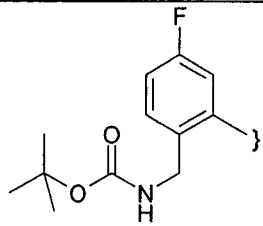
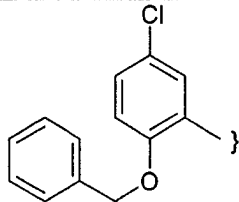
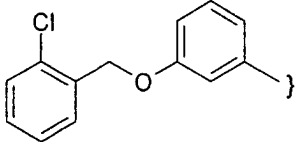
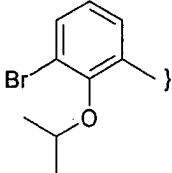
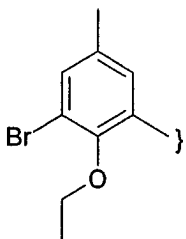
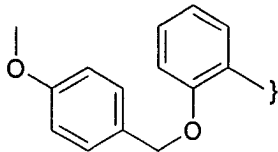
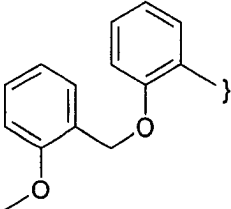
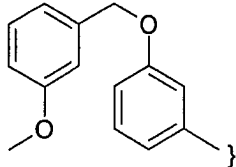
"A339"	3-Methyl-phenyl	
"A340"	4-Methyl-phenyl	
"A341"	2-Methyl-phenyl	
"A342"		
"A343"	Pyrrol-2-yl	
"A344"	Cyclopropyl	

Tabelle 2

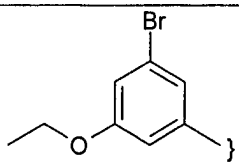
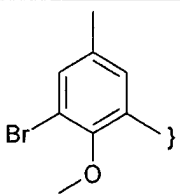
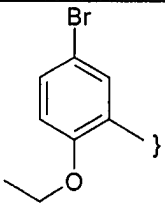
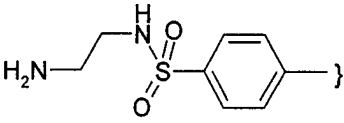
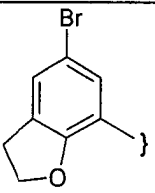
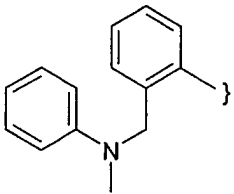
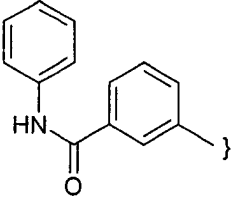
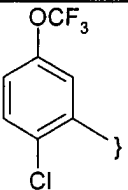
Verbindungen der Formel Ib

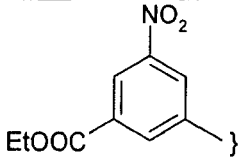
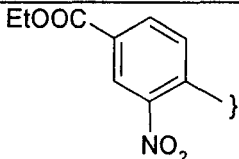
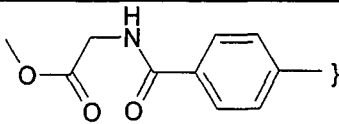
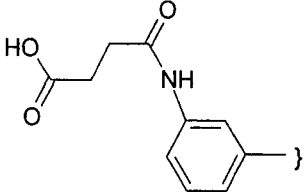
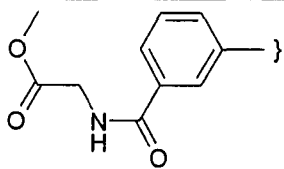
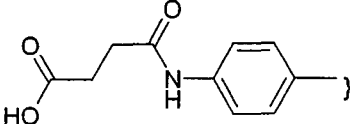
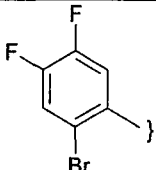
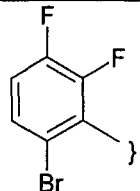
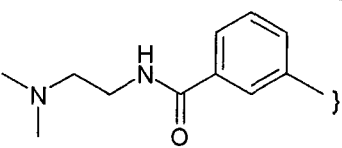
		
Verbindung-Nr.	R ¹	
"A345"	CH ₂ CH ₂ OH	
"A346"	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	
"A347"	OCH ₂ CH ₂ OH	
"A348"	NHCH ₂ CH ₂ OH	
"A349"	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A350"	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A351"	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A352"	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A353"	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	
"A354"	N(CH ₂ CH ₂ NHCH ₃)(CH ₂ CH ₂ OH)	

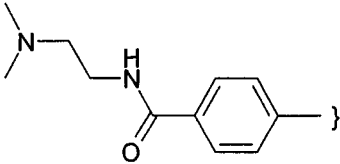
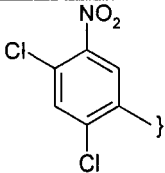
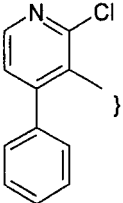
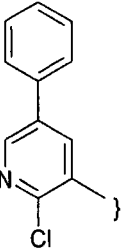
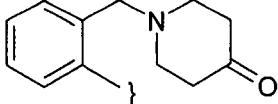
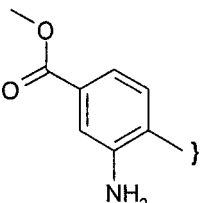
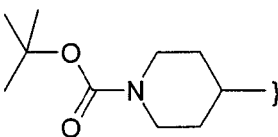
"A355"		
"A356"		
"A357"		
"A358"		
"A359"		
"A360"		

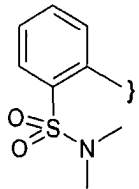
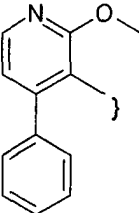
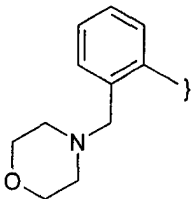
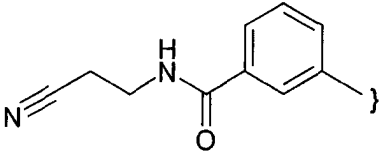
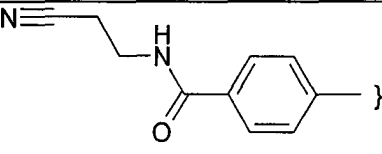
"A361"		
"A362"		
"A363"		
"A364"		
"A365"		
"A366"		
"A367"		

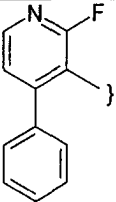
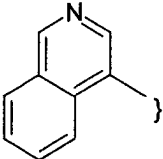
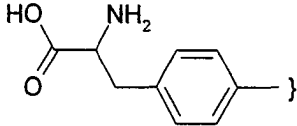
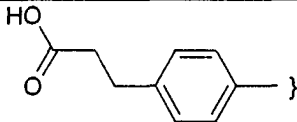
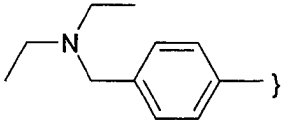
"A368"	<p>Chemical structure: A benzene ring with three substituents at the 1, 3, and 5 positions. Two substituents are trifluoromethyl groups (CF₃), and the third is a placeholder (indicated by a curly brace). The trifluoromethyl groups are at the 1 and 3 positions, and the placeholder is at the 5 position.</p>	
"A369"	<p>Chemical structure: A benzene ring with three substituents at the 1, 2, and 4 positions. Two substituents are trifluoromethyl groups (CF₃), and the third is a placeholder (indicated by a curly brace). The trifluoromethyl groups are at the 1 and 2 positions, and the placeholder is at the 4 position.</p>	
"A370"	<p>Chemical structure: A benzene ring with three substituents at the 1, 3, and 5 positions. Two substituents are trifluoromethyl groups (CF₃), and the third is a placeholder (indicated by a curly brace). The trifluoromethyl groups are at the 1 and 3 positions, and the placeholder is at the 5 position.</p>	
"A371"	<p>Chemical structure: A benzene ring with three substituents at the 1, 3, and 5 positions. Two substituents are trifluoromethyl groups (CF₃), and the third is a placeholder (indicated by a curly brace). The trifluoromethyl groups are at the 1 and 3 positions, and the placeholder is at the 5 position.</p>	
"A372"	<p>Chemical structure: A benzyl benzoate derivative. The benzyl group is attached to the oxygen atom, and the benzoate group is attached to the carbonyl carbon. The benzoate ring has a placeholder (indicated by a curly brace) at the 3-position.</p>	
"A373"	<p>Chemical structure: A secondary amine with two phenyl rings and a methyl group. One phenyl ring has a methyl group at the 3-position, and the other has a placeholder (indicated by a curly brace) at the 3-position.</p>	
"A374"	<p>Chemical structure: A benzyl ether derivative. The benzyl group is attached to the oxygen atom, and the other ring is a phenyl ring with a fluorine substituent at the 3-position and a placeholder (indicated by a curly brace) at the 4-position.</p>	
"A375"	<p>Chemical structure: A benzyl ether derivative. The benzyl group is attached to the oxygen atom, and the other ring is a phenyl ring with a fluorine substituent at the 3-position and a placeholder (indicated by a curly brace) at the 4-position.</p>	

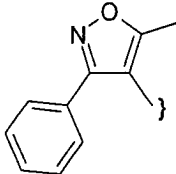
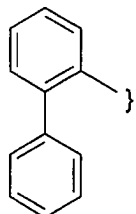
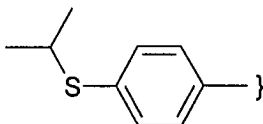
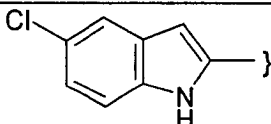
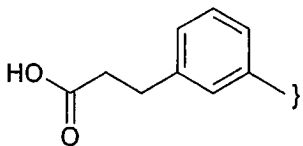
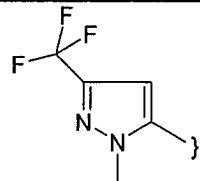
"A376"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-ethoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an ethoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A377"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, a methoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A378"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-ethoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an ethoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A379"	 <p>Chemical structure of N-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide: A benzene ring with a sulfonamide group (-NH-CH₂-CH₂-NH₂) at the 1-position.</p>	
"A380"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-(2-furanyl)benzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, a furfuryl group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A381"	 <p>Chemical structure of N-(2-phenylethyl)benzylamine: A benzene ring with a benzyl group (-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-C₆H₅) at the 1-position.</p>	
"A382"	 <p>Chemical structure of N-(3-bromophenyl)benzamide: A benzamide group (-NH-CO-C₆H₅) attached to a 3-bromophenyl ring.</p>	
"A383"	 <p>Chemical structure of 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)benzaldehyde: A benzene ring with a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the 4-position, a chlorine atom at the 3-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	

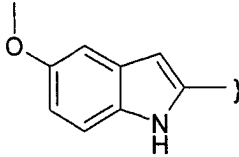
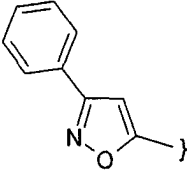
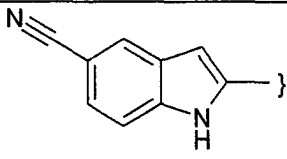
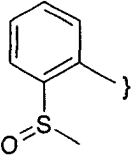
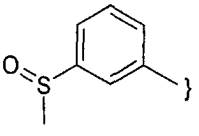
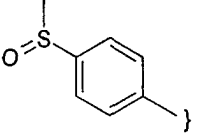
"A384"	 <chem>CCOC(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	
"A385"	 <chem>CCOC(=O)c1cccc([N+](=O)[O-])c1</chem>	
"A386"	 <chem>COC(=O)CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)</chem>	
"A387"	 <chem>OC(=O)CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)</chem>	
"A388"	 <chem>COC(=O)CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)</chem>	
"A389"	 <chem>OC(=O)CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)</chem>	
"A390"	 <chem>Fc1cc(F)c(Br)cc1</chem>	
"A391"	 <chem>Fc1cc(F)c(Br)cc1</chem>	
"A392"	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccccc1</chem>	

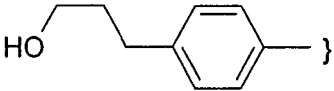
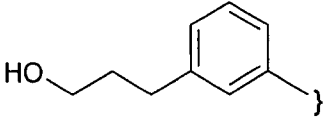
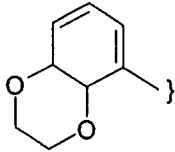
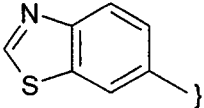
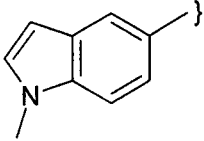
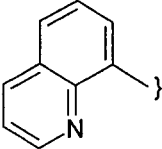
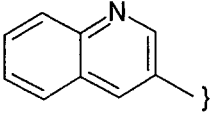
"A393"		
"A394"		
"A395"		
"A396"		
"A397"		
"A398"		
"A399"	3-Brom-5-methoxy-phenyl	
"A400"	3-Brom-6-methoxy-phenyl	
"A401"		

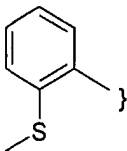
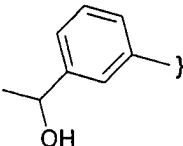
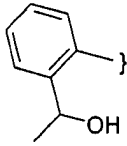
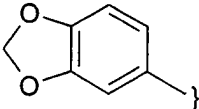
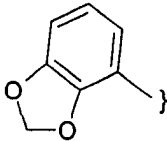
"A402"		
"A403"		
"A404"	2-Benzyloxy-phenyl	
"A405"	2-Nitro-4-methoxycarbonyl-phenyl	
"A406"	3-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A407"	4-Chlor-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A408"	2-Chlor-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A409"	2-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A410"	4-Chlor-2-trifluoromethyl-phenyl	
"A411"	3-Fluor-4-trifluoromethoxy-phenyl	
"A412"		
"A413"	2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A414"	4-Methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A415"		
"A416"		

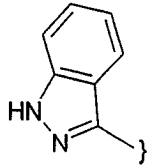
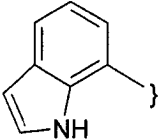
"A417"		
"A418"	3,5-Difluor-2-methoxycarbonyl-phenyl	
"A419"	2-Methylsulfonylamino-phenyl	
"A420"	2,3,4-Trimethoxy-phenyl	
"A421"	3-Fluor-4-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A422"	2-Fluor-4-methoxycarbonyl-6-methyl-phenyl	
"A423"		
"A424"		
"A425"	2-tert.-Butoxymethyl-phenyl	
"A426"		
"A427"	2-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A428"	3-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl	
"A429"	3-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A430"		
"A431"	2-Trifluormethoxy-phenyl	
"A432"	3-Trifluormethoxy-phenyl	
"A433"	2-Hydroxy-4-trifluormethyl-phenyl	
"A434"	4-Trifluormethoxy-phenyl	

"A435"	2-Aminomethyl-4-fluor-phenyl	
"A436"		
"A437"	3-Chlor-4-carboxy-phenyl	
"A438"	4-Chlor-2-carboxy-phenyl	
"A439"		
"A440"	3-Fluor-6-methoxycarbonyl-phenyl	
"A441"		
"A442"		
"A443"	2-Dimethylamino-6-methoxy-phenyl	
"A444"	3-Isopropyl-6-methoxy-phenyl	
"A445"		
"A446"	2-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A447"	3-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A448"		
"A449"	4-Cyan-6-nitro-phenyl	

"A450"		
"A451"	4-Trifluormethyl-phenyl-	
"A452"	3-Trifluormethyl-phenyl	
"A453"	2-Trifluormethyl-phenyl	
"A454"		
"A455"	4-Chlor-2-methoxy-phenyl	
"A456"	2-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A457"	3-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A458"		
"A459"		
"A460"		
"A461"		
"A462"	3-Carboxy-4-fluor-phenyl	
"A463"	3-Carboxy-2-fluor-phenyl	
"A464"	2,5-Dimethoxy-phenyl	
"A465"	2,4-Dimethoxy-phenyl	
"A466"	2-Chlor-5-cyan-phenyl	

"A467"	3-Amino-5-carboxy-phenyl	
"A468"	4-Ethoxy-3-methyl-phenyl	
"A469"		
"A470"	4-Ethoxy-2-methyl-phenyl	
"A471"		
"A472"	3-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A473"	2-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A474"		
"A475"	2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl	
"A476"		
"A477"	2-(Acetylamino)-phenyl	
"A478"		
"A479"	3-Chlor-6-fluor-phenyl	
"A480"	3-Chlor-2-fluor-phenyl	
"A481"		
"A482"		
"A483"	3-Carboxy-thiophen-2-yl	

"A484"	2-Carboxy-thiophen-5-yl	
"A485"	4-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A486"	3-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A487"	2-Fluor-5-hydroxymethyl-phenyl	
"A488"	2-Fluor-4-methoxy-phenyl	
"A489"	2-Aminomethyl-5-fluor-phenyl	
"A490"		
"A491"		
"A492"		
"A493"	2-Methoxymethyl-phenyl	
"A494"		
"A495"	2-Carboxy-phenyl	
"A496"		
"A497"	4-Carboxy-phenyl	
"A498"	3-Carboxy-phenyl	
"A499"	3-Aminocarbonyl-phenyl	
"A500"	4-Aminocarbonyl-phenyl	
"A501"	2-Aminocarbonyl-phenyl	
"A502"	3-Cyan-4-fluor-phenyl	
"A503"	4-Cyan-3-fluor-phenyl	

"A504"	3-Cyan-6-fluor-phenyl	
"A505"		
"A506"	3-Cyanmethyl-phenyl	
"A507"		
"A508"	3-Fluor-4-hydroxy-phenyl	
"A509"	4-Fluor-2-hydroxy-phenyl	
"A510"	3-Fluor-6-hydroxy-phenyl	
"A511"	3-Methoxy-phenyl	
"A512"	4-Hydroxy-2-methyl-phenyl	
"A513"	4-Hydroxymethyl-phenyl	
"A514"	2-Methoxy-phenyl	
"A515"	4-Methoxy-phenyl	
"A516"	2,5-Dimethyl-phenyl	
"A517"	2-Ethyl-phenyl	
"A518"	2,4-Dimethyl-phenyl	
"A519"	2-Cyan-phenyl	
"A520"	3-Cyan-phenyl	
"A521"	1-Methyl-piperidin-4-yl	
"A522"	2-Fluor-phenyl	
"A523"	4-Fluor-phenyl	
"A524"	4-Hydroxy-phenyl	
"A525"	3-Hydroxy-phenyl	
"A526"	2-Hydroxy-phenyl	
"A527"	3-Amino-phenyl	
"A528"	2-Methyl-pyridin-5-yl	
"A529"	4-Methyl-pyridin-2-yl	

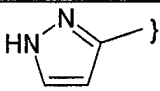
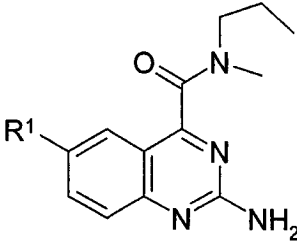
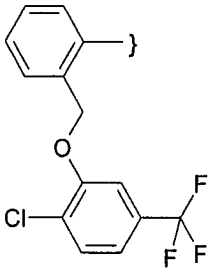
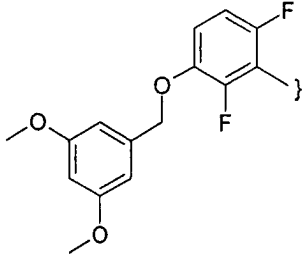
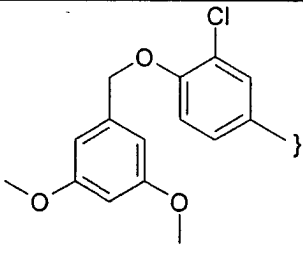
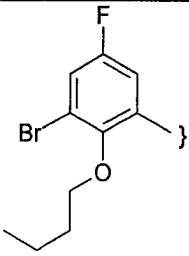
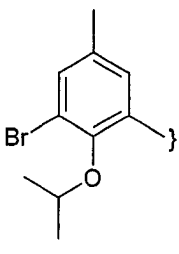
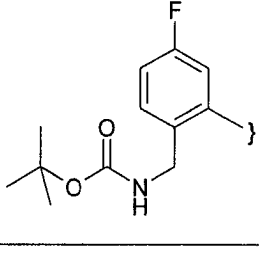
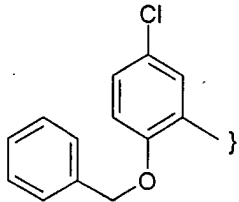
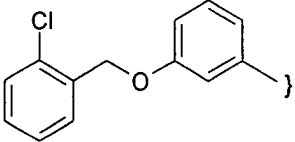
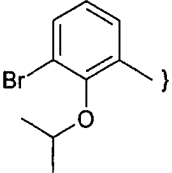
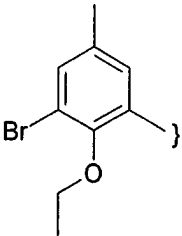
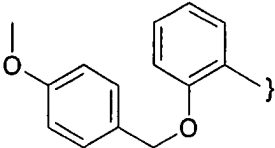
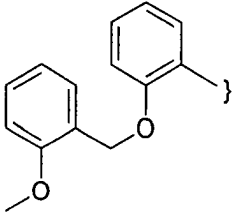
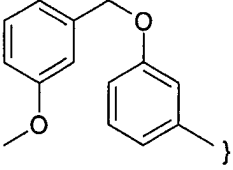
"A530"	3-Methyl-phenyl	
"A531"	4-Methyl-phenyl	
"A532"	2-Methyl-phenyl	
"A533"		
"A534"	Pyrrrol-2-yl	
"A535"	Cyclopropyl	

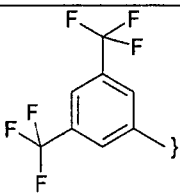
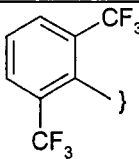
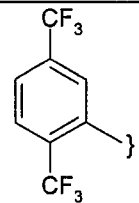
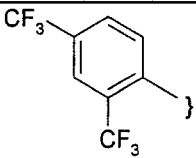
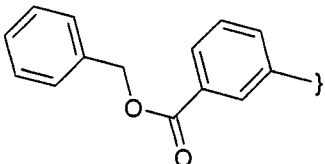
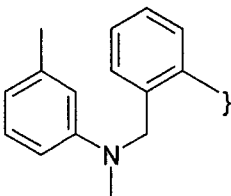
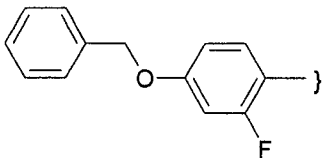
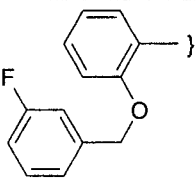
Tabelle 3

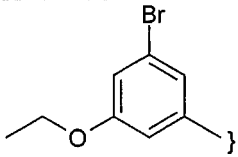
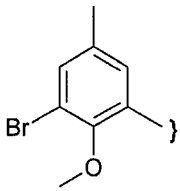
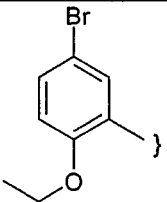
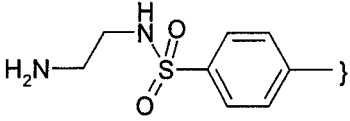
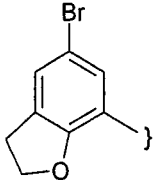
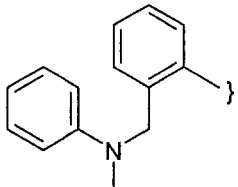
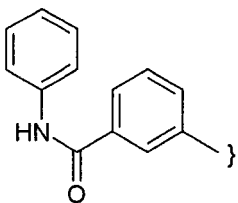
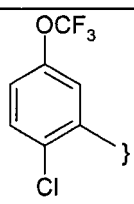
Verbindungen der Formel Ic

		
Verbindung-Nr.	R ¹	
"A536"	CH ₂ CH ₂ OH	
"A537"	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	
"A538"	OCH ₂ CH ₂ OH	
"A539"	NHCH ₂ CH ₂ OH	
"A540"	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A541"	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A542"	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A543"	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A544"	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	
"A545"	N(CH ₂ CH ₂ NHCH ₃)(CH ₂ CH ₂ OH)	

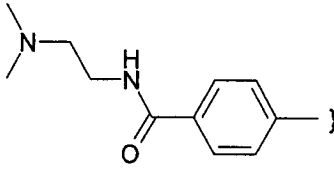
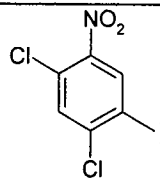
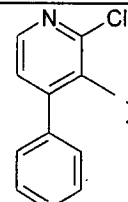
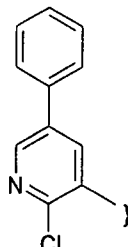
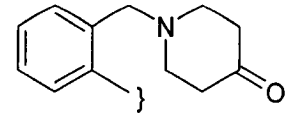
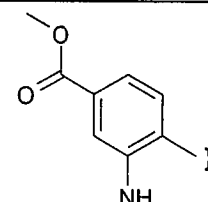
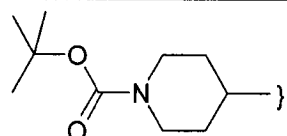
"A546"		
"A547"		
"A548"		
"A549"		
"A550"		
"A551"		

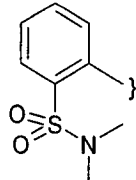
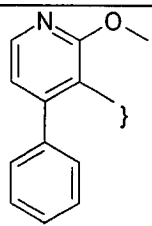
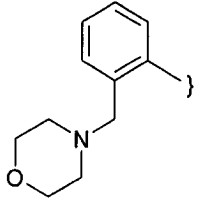
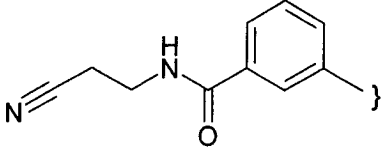
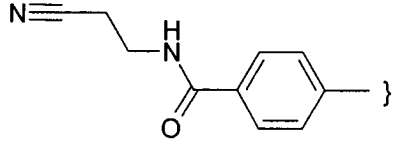
"A552"		
"A553"		
"A554"		
"A555"		
"A556"		
"A557"		
"A558"		

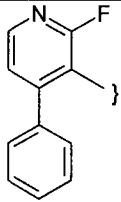
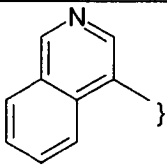
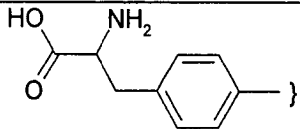
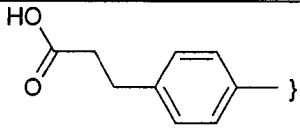
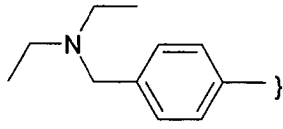
"A559"	 <p>Chemical structure of a 1,3,5-trisubstituted benzene ring. The substituents are two trifluoromethyl groups (CF₃) and one fluoromethyl group (CH₂F).</p>	
"A560"	 <p>Chemical structure of a 1,3,5-trisubstituted benzene ring with two trifluoromethyl groups (CF₃).</p>	
"A561"	 <p>Chemical structure of a 1,3,5-trisubstituted benzene ring with two trifluoromethyl groups (CF₃).</p>	
"A562"	 <p>Chemical structure of a 1,3,5-trisubstituted benzene ring with two trifluoromethyl groups (CF₃).</p>	
"A563"	 <p>Chemical structure of a benzyl benzoate derivative, showing a benzene ring attached to a methylene group, which is connected to an oxygen atom, which is connected to a carbonyl group, which is connected to another benzene ring.</p>	
"A564"	 <p>Chemical structure of a tertiary amine derivative, showing a nitrogen atom bonded to a methyl group and two benzene rings.</p>	
"A565"	 <p>Chemical structure of a benzyl ether derivative, showing a benzene ring attached to a methylene group, which is connected to an oxygen atom, which is connected to another benzene ring with a fluorine substituent.</p>	
"A566"	 <p>Chemical structure of a benzyl ether derivative, showing a benzene ring attached to a methylene group, which is connected to an oxygen atom, which is connected to another benzene ring with a fluorine substituent.</p>	

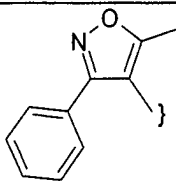
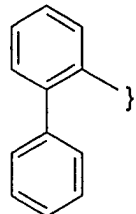
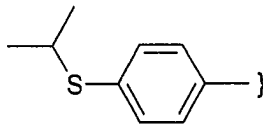
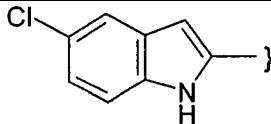
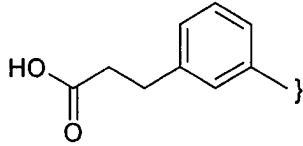
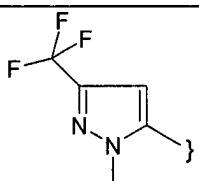
"A567"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-ethoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an ethoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A568"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, a methoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A569"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-ethoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an ethoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A570"	 <p>Chemical structure of N-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide: A benzene ring attached to a sulfonamide group (-SO₂NH-), which is further attached to a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂).</p>	
"A571"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, a 2,3-dihydrobenzofuran group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position.</p>	
"A572"	 <p>Chemical structure of N-(2-(3-bromophenyl)ethyl)benzylamine: A benzene ring attached to a nitrogen atom, which is also attached to a benzyl group and a 2-(3-bromophenyl)ethyl group.</p>	
"A573"	 <p>Chemical structure of N-(3-bromophenyl)benzamide: A benzene ring attached to a nitrogen atom, which is also attached to a benzoyl group and a 3-bromophenyl group.</p>	
"A574"	 <p>Chemical structure of 3-(trifluoromethoxy)benzamide: A benzene ring with a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the 3-position and an amide group (-NH₂) at the 1-position.</p>	

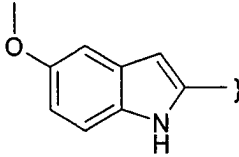
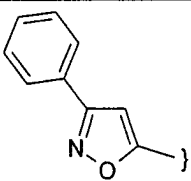
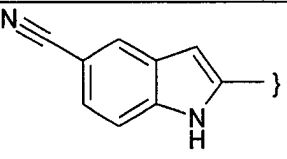
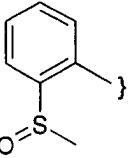
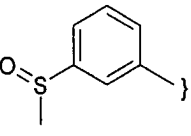
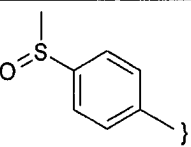
"A575"	 <chem>CCOC(=O)c1cccc([N+](=O)[O-])c1</chem>	
"A576"	 <chem>CCOC(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	
"A577"	 <chem>COC(=O)CNc1ccc(cc1)</chem>	
"A578"	 <chem>OC(=O)CCNC(=O)c1ccc(cc1)</chem>	
"A579"	 <chem>COC(=O)CNc1ccc(cc1)</chem>	
"A580"	 <chem>OC(=O)CCNC(=O)c1ccc(cc1)</chem>	
"A581"	 <chem>Fc1cc(Br)c(F)c1</chem>	
"A582"	 <chem>Fc1cc(Br)c(F)c1</chem>	
"A583"	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)</chem>	

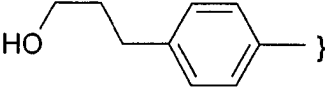
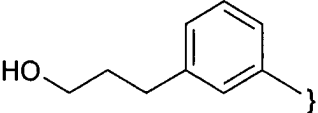
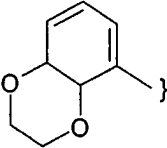
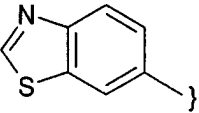
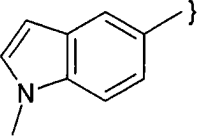
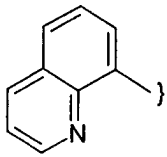
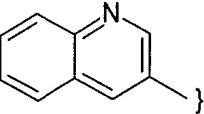
"A584"	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(*)cc1</chem>	
"A585"	 <chem>Clc1cc([N+](=O)[O-])cc([N+](=O)[O-])c1*</chem>	
"A586"	 <chem>Clc1ccncc1-c2ccccc2*</chem>	
"A587"	 <chem>c1ccc(cc1)-c2cc(Cl)nc2*</chem>	
"A588"	 <chem>O=C1N(CCNc2ccccc2)CC1</chem>	
"A589"	 <chem>COC(=O)c1cc(N)ccc1*</chem>	
"A590"	3-Brom-5-methoxy-phenyl	
"A591"	3-Brom-6-methoxy-phenyl	
"A592"	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCOCC1*</chem>	

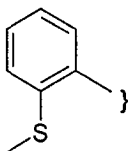
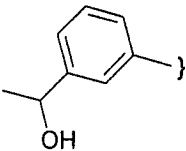
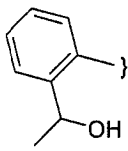
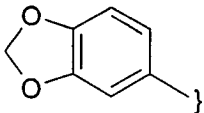
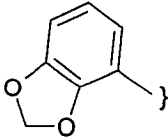
"A593"		
"A594"		
"A595"	2-Benzyloxy-phenyl	
"A596"	2-Nitro-4-methoxycarbonyl-phenyl	
"A597"	3-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A598"	4-Chlor-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A599"	2-Chlor-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A600"	2-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A601"	4-Chlor-2-trifluoromethyl-phenyl	
"A602"	3-Fluor-4-trifluoromethoxy-phenyl	
"A603"		
"A604"	2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A605"	4-Methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A606"		
"A607"		

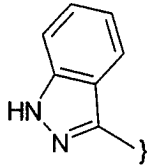
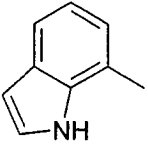
"A608"		
"A609"	3,5-Difluor-2-methoxycarbonyl-phenyl	
"A610"	2-Methylsulfonylamino-phenyl	
"A611"	2,3,4-Trimethoxy-phenyl	
"A612"	3-Fluor-4-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A613"	2-Fluor-4-methoxycarbonyl-6-methyl-phenyl	
"A614"		
"A615"		
"A616"	2-tert.-Butoxymethyl-phenyl	
"A617"		
"A618"	2-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A619"	3-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl	
"A620"	3-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A621"		
"A622"	2-Trifluormethoxy-phenyl	
"A623"	3-Trifluormethoxy-phenyl	
"A624"	2-Hydroxy-4-trifluormethyl-phenyl	
"A625"	4-Trifluormethoxy-phenyl	

"A626"	2-Aminomethyl-4-fluor-phenyl	
"A627"		
"A628"	3-Chlor-4-carboxy-phenyl	
"A629"	4-Chlor-2-carboxy-phenyl	
"A630"		
"A631"	3-Fluor-6-methoxycarbonyl-phenyl	
"A632"		
"A633"		
"A634"	2-Dimethylamino-6-methoxy-phenyl	
"A635"	3-Isopropyl-6-methoxy-phenyl	
"A636"		
"A637"	2-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A638"	3-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A639"		
"A640"	4-Cyan-6-nitro-phenyl	

"A641"		
"A642"	4-Trifluormethyl-phenyl	
"A643"	3-Trifluormethyl-phenyl	
"A644"	2-Trifluormethyl-phenyl	
"A645"		
"A646"	4-Chlor-2-methoxy-phenyl	
"A647"	2-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A648"	3-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A649"		
"A650"		
"A651"		
"A652"		
"A653"	3-Carboxy-4-fluor-phenyl	
"A654"	3-Carboxy-2-fluor-phenyl	
"A655"	2,5-Dimethoxy-phenyl	
"A656"	2,4-Dimethoxy-phenyl	
"A657"	2-Chlor-5-cyan-phenyl	

"A658"	3-Amino-5-carboxy-phenyl	
"A659"	4-Ethoxy-3-methyl-phenyl	
"A660"		
"A661"	4-Ethoxy-2-methyl-phenyl	
"A662"		
"A663"	3-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A664"	2-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A665"		
"A666"	2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl	
"A667"		
"A668"	2-(Acetylamino)-phenyl	
"A669"		
"A670"	3-Chlor-6-fluor-phenyl	
"A671"	3-Chlor-2-fluor-phenyl	
"A672"		
"A673"		
"A674"	3-Carboxy-thiophen-2-yl	

"A675"	2-Carboxy-thiophen-5-yl	
"A676"	4-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A677"	3-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A678"	2-Fluor-5-hydroxymethyl-phenyl	
"A679"	2-Fluor-4-methoxy-phenyl	
"A680"	2-Aminomethyl-5-fluor-phenyl	
"A681"		
"A682"		
"A683"		
"A684"	2-Methoxymethyl-phenyl	
"A685"		
"A686"	2-Carboxy-phenyl	
"A687"		
"A688"	4-Carboxy-phenyl	
"A689"	3-Carboxy-phenyl	
"A690"	3-Aminocarbonyl-phenyl	
"A691"	4-Aminocarbonyl-phenyl	
"A692"	2-Aminocarbonyl-phenyl	
"A693"	3-Cyan-4-fluor-phenyl	
"A694"	4-Cyan-3-fluor-phenyl	

"A695"	3-Cyan-6-fluor-phenyl	
"A696"		
"A697"	3-Cyanmethyl-phenyl	
"A698"		
"A699"	3-Fluor-4-hydroxy-phenyl	
"A700"	4-Fluor-2-hydroxy-phenyl	
"A701"	3-Fluor-6-hydroxy-phenyl	
"A702"	3-Methoxy-phenyl	
"A703"	4-Hydroxy-2-methyl-phenyl	
"A704"	4-Hydroxymethyl-phenyl	
"A705"	2-Methoxy-phenyl	
"A706"	4-Methoxy-phenyl	
"A707"	2,5-Dimethyl-phenyl	
"A708"	2-Ethyl-phenyl	
"A709"	2,4-Dimethyl-phenyl	
"A710"	2-Cyan-phenyl	
"A711"	3-Cyan-phenyl	
"A712"	1-Methyl-piperidin-4-yl	
"A713"	2-Fluor-phenyl	
"A714"	4-Fluor-phenyl	
"A715"	4-Hydroxy-phenyl	
"A716"	3-Hydroxy-phenyl	
"A717"	2-Hydroxy-phenyl	
"A718"	3-Amino-phenyl	
"A718"	2-Methyl-pyridin-5-yl	
"A720"	4-Methyl-pyridin-2-yl	

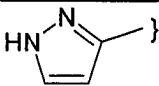
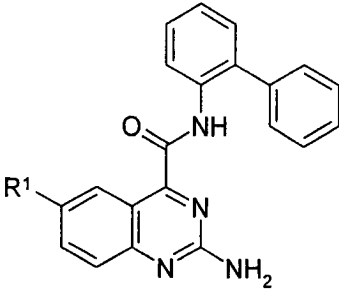
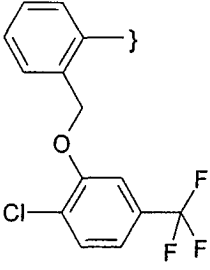
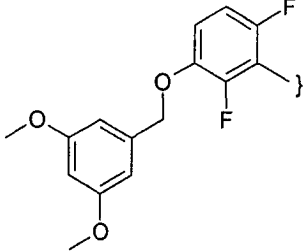
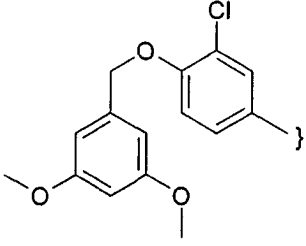
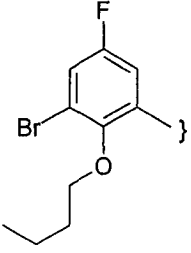
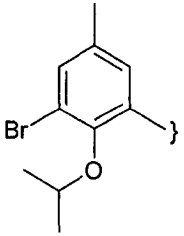
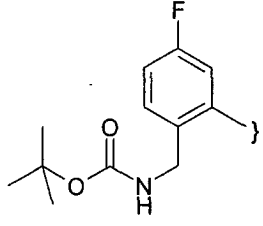
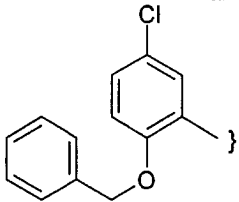
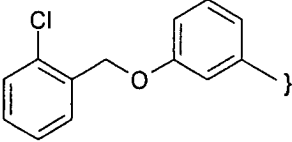
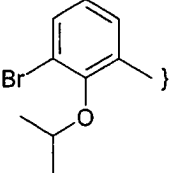
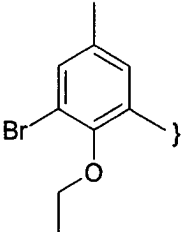
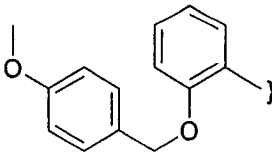
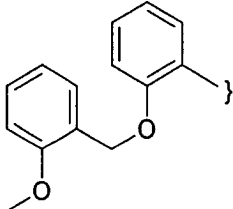
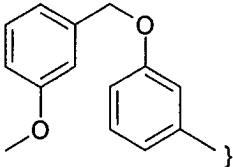
"A721"	3-Methyl-phenyl	
"A722"	4-Methyl-phenyl	
"A723"	2-Methyl-phenyl	
"A724"		
"A725"	Pyrrol-2-yl	
"A726"	Cyclopropyl	

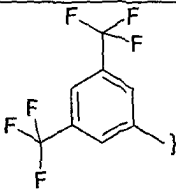
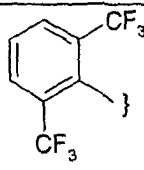
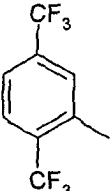
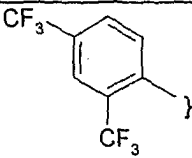
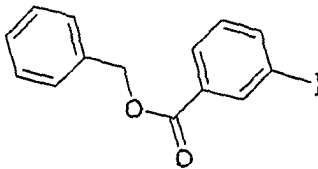
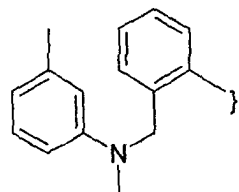
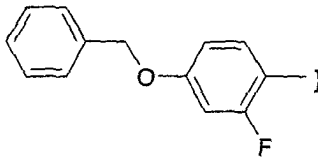
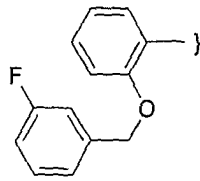
Tabelle 4

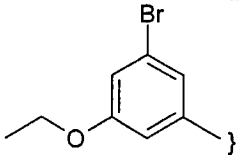
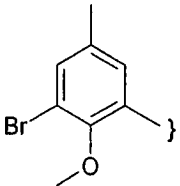
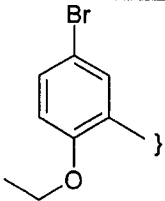
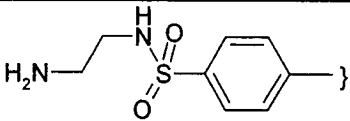
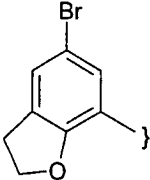
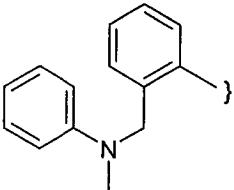
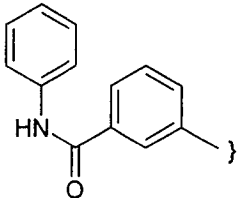
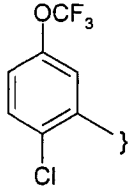
Verbindungen der Formel Id

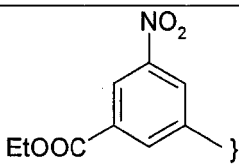
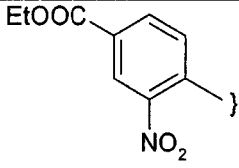
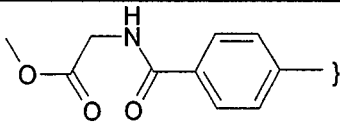
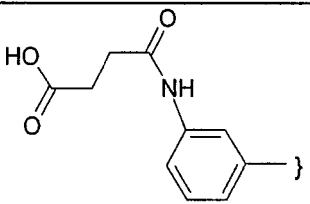
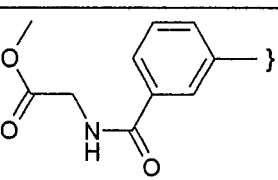
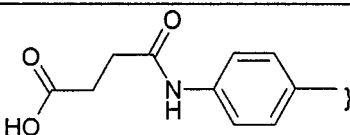
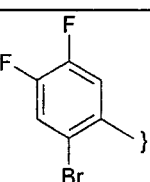
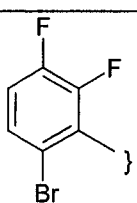
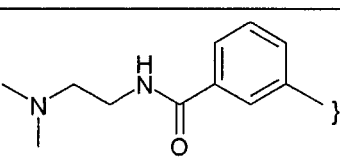
		
Verbindung-Nr.	R ¹	
"A727"	CH ₂ CH ₂ OH	
"A728"	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	
"A729"	OCH ₂ CH ₂ OH	
"A730"	NHCH ₂ CH ₂ OH	
"A731"	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A732"	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
"A733"	OCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A734"	NHCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	
"A735"	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	
"A736"	N(CH ₂ CH ₂ NHCH ₃)(CH ₂ CH ₂ OH)	

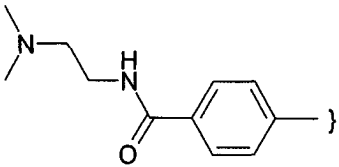
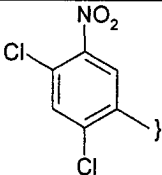
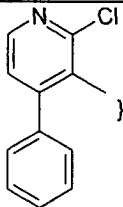
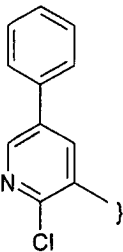
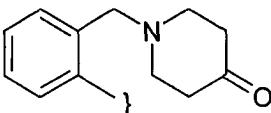
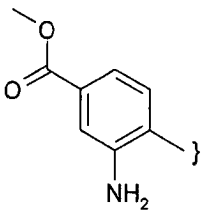
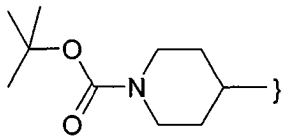
"A737"		
"A738"		
"A739"		
"A740"		
"A741"		
"A742"		

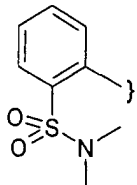
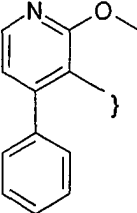
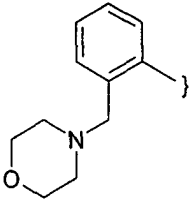
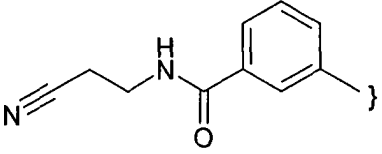
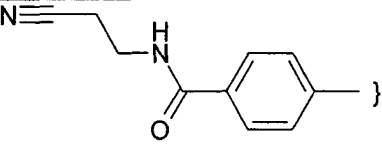
"A743"	 <p>Chemical structure of 4-(benzyloxy)chlorobenzene: A benzene ring with a chlorine atom at the 1-position and a benzyloxy group (-OCH₂Ph) at the 4-position. A curly bracket is attached to the 3-position of the ring.</p>	
"A744"	 <p>Chemical structure of 1-(3-chlorophenyl)ethoxybenzene: A benzene ring with a chlorine atom at the 3-position and a 1-ethoxyethyl group (-OCH₂CH(CH₃)Ph) at the 1-position. A curly bracket is attached to the 4-position of the ring.</p>	
"A745"	 <p>Chemical structure of 1-(3-bromo-4-isopropoxyphenyl)ethane: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an isopropoxy group (-OCH₂CH(CH₃)₂) at the 4-position, and an ethyl group at the 1-position. A curly bracket is attached to the 2-position of the ring.</p>	
"A746"	 <p>Chemical structure of 1-(3-bromo-4-ethoxyphenyl)ethane: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an ethoxy group (-OCH₂CH₂CH₃) at the 4-position, and an ethyl group at the 1-position. A curly bracket is attached to the 2-position of the ring.</p>	
"A747"	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)ethoxybenzene: A benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position and a 1-ethoxyethyl group (-OCH₂CH(CH₃)Ph) at the 1-position. A curly bracket is attached to the 3-position of the ring.</p>	
"A748"	 <p>Chemical structure of 1-(3-methoxyphenyl)ethoxybenzene: A benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position and a 1-ethoxyethyl group (-OCH₂CH(CH₃)Ph) at the 1-position. A curly bracket is attached to the 4-position of the ring.</p>	
"A749"	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)ethoxybenzene: A benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position and a 1-ethoxyethyl group (-OCH₂CH(CH₃)Ph) at the 1-position. A curly bracket is attached to the 3-position of the ring.</p>	

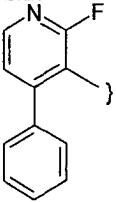
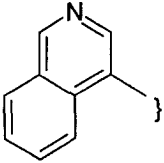
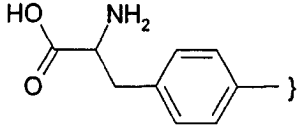
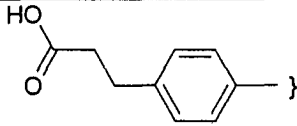
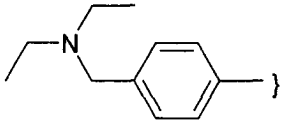
"A750"		
"A751"		
"A752"		
"A753"		
"A754"		
"A755"		
"A756"		
"A757"		

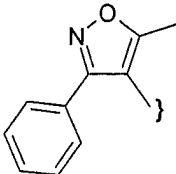
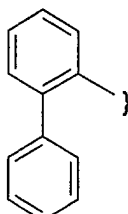
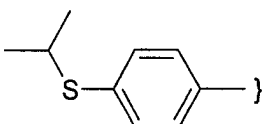
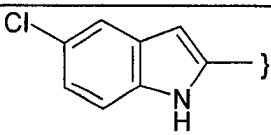
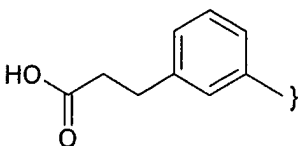
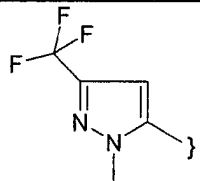
"A758"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-ethoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an ethoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position. A curly bracket is attached to the 5-position of the ring.</p>	
"A759"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-methoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, a methoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position. A curly bracket is attached to the 5-position of the ring.</p>	
"A760"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-ethoxybenzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, an ethoxy group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position. A curly bracket is attached to the 5-position of the ring.</p>	
"A761"	 <p>Chemical structure of N-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide: A benzene ring with a curly bracket at the 4-position, attached to a sulfonamide group (-SO₂NH-). The nitrogen atom is further attached to a 2-aminoethyl group (-CH₂CH₂NH₂).</p>	
"A762"	 <p>Chemical structure of 3-bromo-4-(2-furanyl)benzaldehyde: A benzene ring with a bromine atom at the 3-position, a 2-furyl group at the 4-position, and an aldehyde group at the 1-position. A curly bracket is attached to the 5-position of the ring.</p>	
"A763"	 <p>Chemical structure of N-(2-phenylethyl)benzylamine: A benzene ring with a curly bracket at the 3-position, attached to a nitrogen atom. The nitrogen atom is also attached to a benzyl group (-CH₂CH₂Ph) and a 2-phenylethyl group (-CH₂CH₂Ph).</p>	
"A764"	 <p>Chemical structure of N-(3-phenylphenyl)benzamide: A benzamide group (-NH-C(=O)-Ph) attached to a 3-phenylphenyl group (a benzene ring with a curly bracket at the 3-position and a phenyl group at the 1-position).</p>	
"A765"	 <p>Chemical structure of 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)benzaldehyde: A benzene ring with a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the 4-position, a chlorine atom at the 3-position, and an aldehyde group at the 1-position. A curly bracket is attached to the 5-position of the ring.</p>	

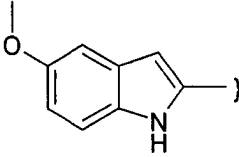
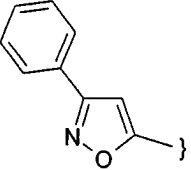
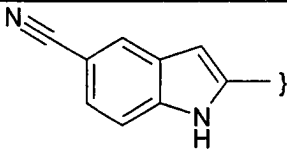
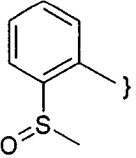
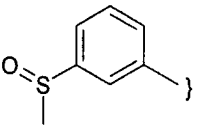
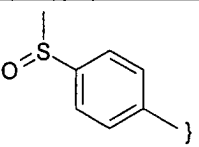
"A766"	 <p>Chemical structure: Ethyl 3-nitro-4-(substituted)benzoate. A benzene ring with a nitro group (NO₂) at the 3-position and an ethyl ester group (EtOOC) at the 4-position. A curly bracket is attached to the 1-position of the ring.</p>	
"A767"	 <p>Chemical structure: Ethyl 3-nitro-4-(substituted)benzoate. A benzene ring with an ethyl ester group (EtOOC) at the 4-position and a nitro group (NO₂) at the 3-position. A curly bracket is attached to the 1-position of the ring.</p>	
"A768"	 <p>Chemical structure: Methyl 2-(4-(substituted)phenyl)acetamide. A benzamide core with a methyl group on the carbonyl oxygen and a 4-(substituted)phenyl group on the nitrogen. A curly bracket is attached to the para position of the phenyl ring.</p>	
"A769"	 <p>Chemical structure: 2-(4-(substituted)phenyl)acetic acid. A benzamide core with a hydroxyl group on the carbonyl oxygen and a 4-(substituted)phenyl group on the nitrogen. A curly bracket is attached to the para position of the phenyl ring.</p>	
"A770"	 <p>Chemical structure: Methyl 2-(4-(substituted)phenyl)acetamide. A benzamide core with a methyl group on the carbonyl oxygen and a 4-(substituted)phenyl group on the nitrogen. A curly bracket is attached to the para position of the phenyl ring.</p>	
"A771"	 <p>Chemical structure: 2-(4-(substituted)phenyl)acetic acid. A benzamide core with a hydroxyl group on the carbonyl oxygen and a 4-(substituted)phenyl group on the nitrogen. A curly bracket is attached to the para position of the phenyl ring.</p>	
"A772"	 <p>Chemical structure: 3-bromo-2,4-difluorobenzene. A benzene ring with fluorine atoms at the 2 and 4 positions and a bromine atom at the 3 position. A curly bracket is attached to the 1 position of the ring.</p>	
"A773"	 <p>Chemical structure: 2,4-difluoro-3-bromobenzene. A benzene ring with fluorine atoms at the 2 and 4 positions and a bromine atom at the 3 position. A curly bracket is attached to the 1 position of the ring.</p>	
"A774"	 <p>Chemical structure: N-(3-(dimethylamino)propyl)-4-(substituted)benzamide. A benzamide core with a 3-(dimethylamino)propyl group on the nitrogen and a 4-(substituted)phenyl group on the carbonyl. A curly bracket is attached to the para position of the phenyl ring.</p>	

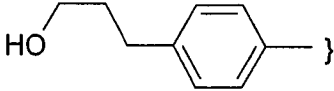
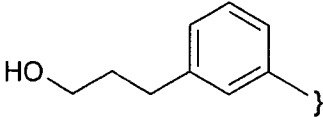
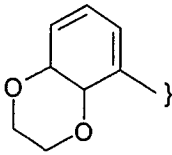
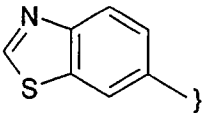
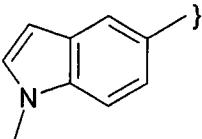
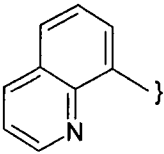
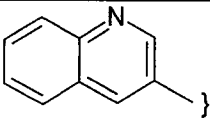
"A775"		
"A776"		
"A777"		
"A778"		
"A779"		
"A780"		
"A781"	3-Brom-5-methoxy-phenyl	
"A782"	3-Brom-6-methoxy-phenyl	
"A783"		

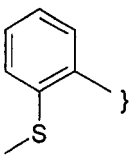
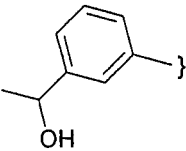
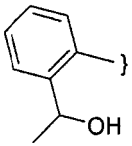
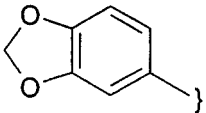
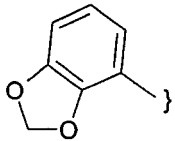
"A784"		
"A785"		
"A786"	2-Benzyloxy-phenyl	
"A787"	2-Nitro-4-methoxycarbonyl-phenyl	
"A788"	3-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A789"	4-Chlor-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A790"	2-Chlor-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A791"	2-Chlor-4-trifluoromethyl-phenyl	
"A792"	4-Chlor-2-trifluoromethyl-phenyl	
"A793"	3-Fluor-4-trifluoromethoxy-phenyl	
"A794"		
"A795"	2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl	
"A796"	4-Methoxy-3-trifluoromethyl-phenyl	
"A797"		
"A798"		

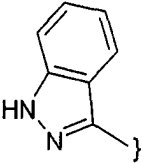
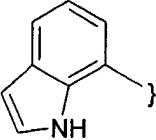
"A799"		
"A800"	3,5-Difluor-2-methoxycarbonyl-phenyl	
"A801"	2-Methylsulfonylamino-phenyl	
"A802"	2,3,4-Trimethoxy-phenyl	
"A803"	3-Fluor-4-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A804"	2-Fluor-4-methoxycarbonyl-6-methyl-phenyl	
"A805"		
"A806"		
"A807"	2-tert.-Butoxymethyl-phenyl	
"A808"		
"A809"	2-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A810"	3-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl	
"A811"	3-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl	
"A812"		
"A813"	2-Trifluormethoxy-phenyl	
"A814"	3-Trifluormethoxy-phenyl	
"A815"	2-Hydroxy-4-trifluormethyl-phenyl	
"A816"	4-Trifluormethoxy-phenyl	

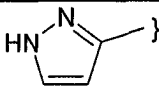
"A817"	2-Aminomethyl-4-fluor-phenyl	
"A818"		
"A819"	3-Chlor-4-carboxy-phenyl	
"A820"	4-Chlor-2-carboxy-phenyl	
"A821"		
"A822"	3-Fluor-6-methoxycarbonyl-phenyl	
"A823"		
"A824"		
"A825"	2-Dimethylamino-6-methoxy-phenyl	
"A826"	3-Isopropyl-6-methoxy-phenyl	
"A827"		
"A828"	2-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A829"	3-Ethoxycarbonyl-phenyl	
"A830"		
"A831"	4-Cyan-6-nitro-phenyl	

"A832"		
"A833"	4-Trifluormethyl-phenyl	
"A834"	3-Trifluormethyl-phenyl	
"A835"	2-Trifluormethyl-phenyl	
"A836"		
"A837"	4-Chlor-2-methoxy-phenyl	
"A838"	2-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A839"	3-Chlor-6-methoxy-phenyl	
"A840"		
"A841"		
"A842"		
"A843"		
"A844"	3-Carboxy-4-fluor-phenyl	
"A845"	3-Carboxy-2-fluor-phenyl	
"A846"	2,5-Dimethoxy-phenyl	
"A847"	2,4-Dimethoxy-phenyl	
"A848"	2-Chlor-5-cyan-phenyl	

"A849"	3-Amino-5-carboxy-phenyl	
"A850"	4-Ethoxy-3-methyl-phenyl	
"A851"		
"A852"	4-Ethoxy-2-methyl-phenyl	
"A853"		
"A854"	3-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A855"	2-Methoxycarbonyl-phenyl	
"A856"		
"A857"	2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl	
"A858"		
"A859"	2-(Acetylamino)-phenyl	
"A860"		
"A861"	3-Chlor-6-fluor-phenyl	
"A862"	3-Chlor-2-fluor-phenyl	
"A863"		
"A864"		
"A865"	3-Carboxy-thiophen-2-yl	

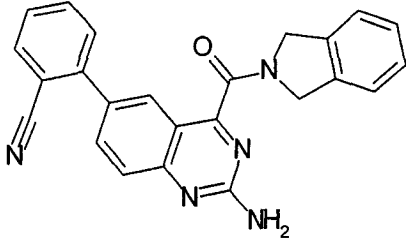
"A866"	2-Carboxy-thiophen-5-yl	
"A867"	4-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A868"	3-Fluor-2-methoxy-phenyl	
"A869"	2-Fluor-5-hydroxymethyl-phenyl	
"A870"	2-Fluor-4-methoxy-phenyl	
"A871"	2-Aminomethyl-5-fluor-phenyl	
"A872"		
"A873"		
"A874"		
"A875"	2-Methoxymethyl-phenyl	
"A876"		
"A877"	2-Carboxy-phenyl	
"A878"		
"A879"	4-Carboxy-phenyl	
"A880"	3-Carboxy-phenyl	
"A881"	3-Aminocarbonyl-phenyl	
"A882"	4-Aminocarbonyl-phenyl	
"A883"	2-Aminocarbonyl-phenyl	
"A884"	3-Cyan-4-fluor-phenyl	
"A885"	4-Cyan-3-fluor-phenyl	

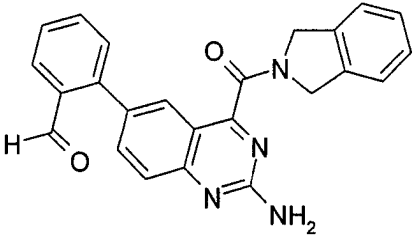
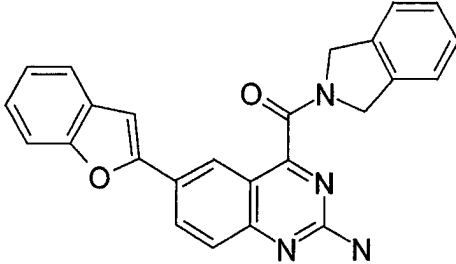
"A886"	3-Cyan-6-fluor-phenyl	
"A887"		
"A888"	3-Cyanmethyl-phenyl	
"A889"		
"A890"	3-Fluor-4-hydroxy-phenyl	
"A891"	4-Fluor-2-hydroxy-phenyl	
"A892"	3-Fluor-6-hydroxy-phenyl	
"A893"	3-Methoxy-phenyl	
"A894"	4-Hydroxy-2-methyl-phenyl	
"A895"	4-Hydroxymethyl-phenyl	
"A896"	2-Methoxy-phenyl	
"A897"	4-Methoxy-phenyl	
"A898"	2,5-Dimethyl-phenyl	
"A899"	2-Ethyl-phenyl	
"A900"	2,4-Dimethyl-phenyl	
"A901"	2-Cyan-phenyl	
"A902"	3-Cyan-phenyl	
"A903"	1-Methyl-piperidin-4-yl	
"A904"	2-Fluor-phenyl	
"A905"	4-Fluor-phenyl	
"A906"	4-Hydroxy-phenyl	
"A907"	3-Hydroxy-phenyl	
"A908"	2-Hydroxy-phenyl	
"A909"	3-Amino-phenyl	
"A910"	2-Methyl-pyridin-5-yl	
"A911"	4-Methyl-pyridin-2-yl	

"A912"	3-Methyl-phenyl	
"A913"	4-Methyl-phenyl	
"A914"	2-Methyl-phenyl	
"A915"		
"A916"	Pyrrol-2-yl	
"A917"	Cyclopropyl	

Beispiel 10

[0181] Analog Beispiel 5 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min] HPLC Methode polar	M+H ⁺
"A918"	2-Amino-6-(2-cyan-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin 	1,885	392,43
"A919"	2-Amino-6-(3-cyanmethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,680	406,46

"A920"		1,863	395,43
"A921"	2-Amino-6-(benzofuran-2-yl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin 	2,236	407,44
"A922"	2-Amino-6-(pyridin-4-yl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,288	368,41
"A923"	2-Amino-6-(pyridin-3-yl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,315	368,41
"A924"	2-Amino-6-(2-ethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	2,149	395,48
"A925"	2-Amino-6-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin	1,680	383,42

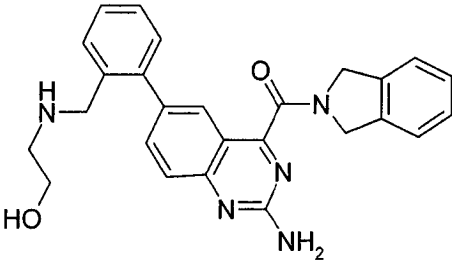
Beispiel 11

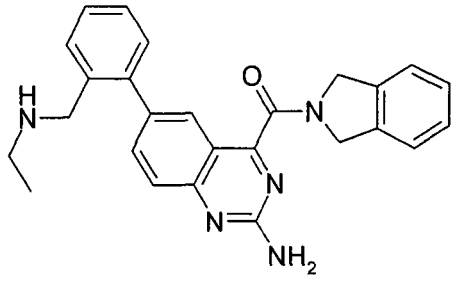
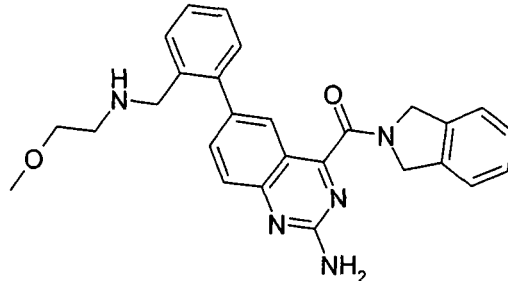
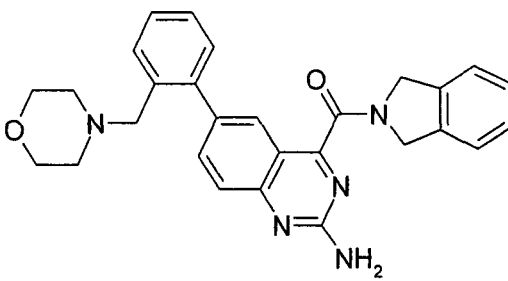
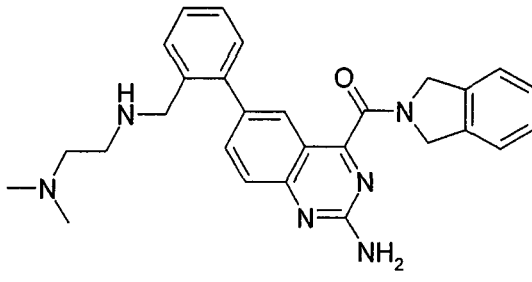
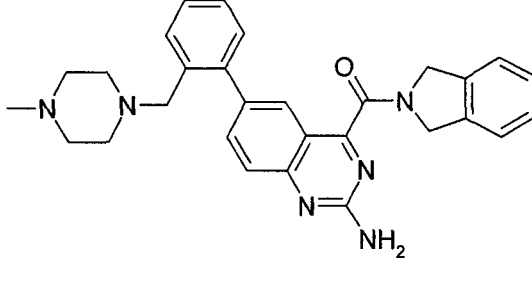
Herstellung von 2-Amino-6-(2-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin ("A926") [Reduktive Aminierung]

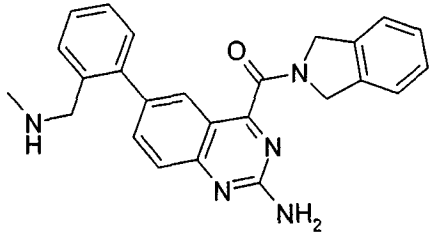
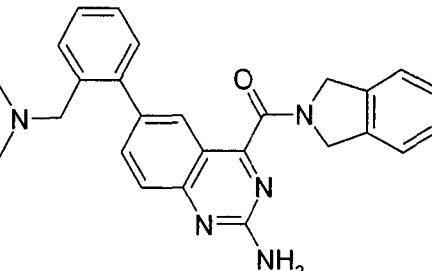
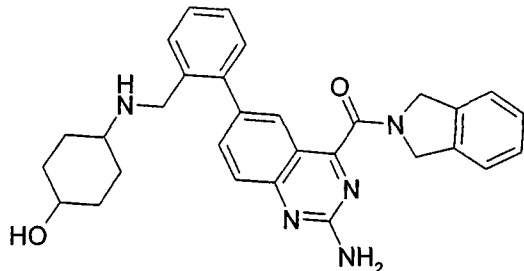
[0182] In einem Reaktionsgläschen, versehen mit einem Magnetrührer, wird der Aldehyd "A920" in 1 ml 1,2-Dichlorethan und 1 ml THF gelöst, mit Piperazin versetzt, Eisessig zugegeben und 0,5 h bei RT gerührt. Dann wird Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und weitere 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird in 1 ml DMSO gelöst und mittels präg. HPLC (Fa. Agilent) chromatographiert. Die erhaltenen sauberen Fraktionen werden anschließend eingengt und gefriergetrocknet.

[0183] Man erhält "A926", Rt [min] HPLC Methode polar: 1,463; M+H⁺ 465,57.

[0184] Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

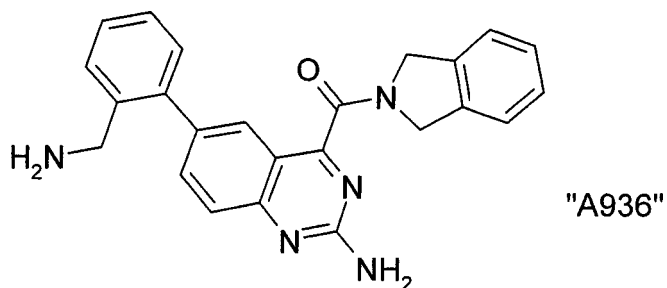
Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min] HPLC Methode polar	M+H ⁺
"A927"	2-Amino-6-{2-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-phenyl}-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin 	1,386	440,52

"A928"		1,430	424,52
"A929"		1,434	454,55
"A930"		1,418	465,56
"A931"		1,277	467,59
"A932"		1,478	479,60

"A933"		1,417	410,49
"A934"		1,438	424,52
"A935"		1,403	494,61

Beispiel 12

[0185] Durch Reduktion erhält man aus "A918" unter Standardbedingungen die Verbindung "A936", Rt [min] HPLC Methode polar: 1,435; M+H⁺ 396,47;

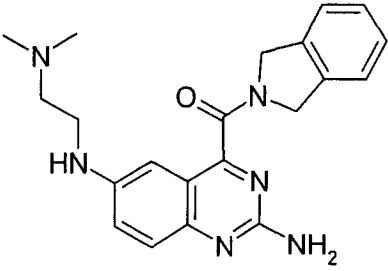
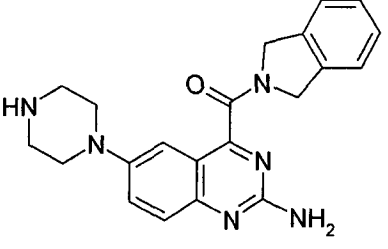


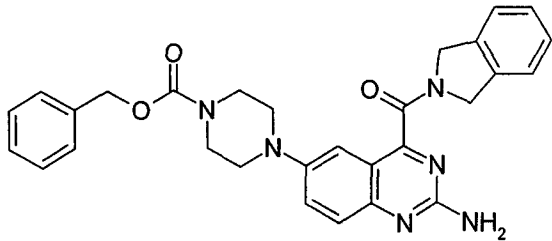
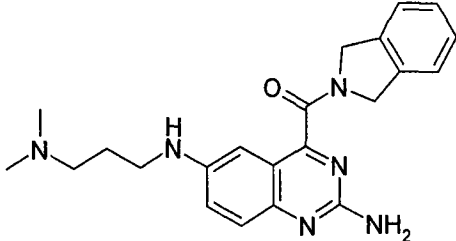
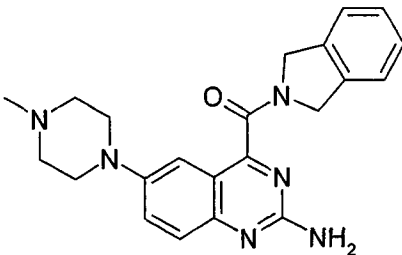
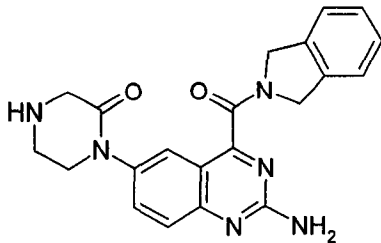
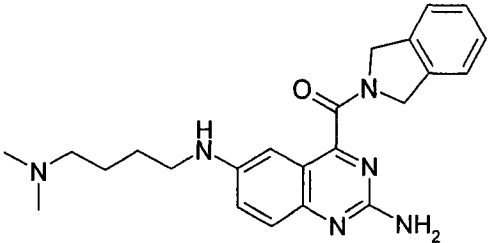
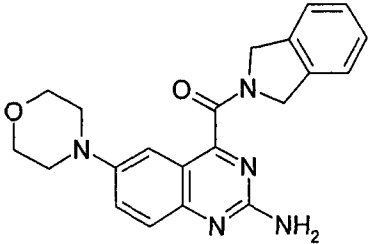
Beispiel 13

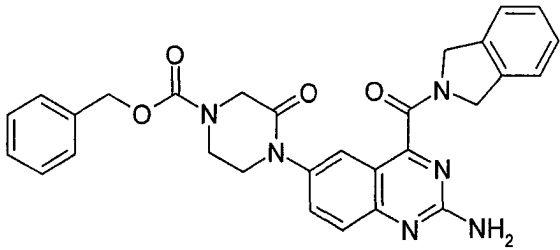
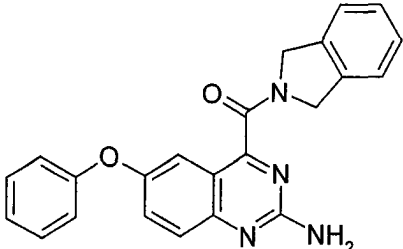
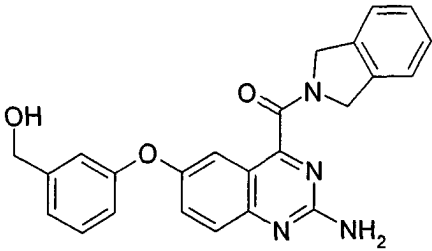
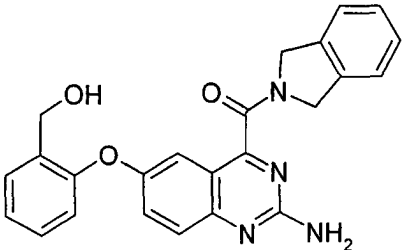
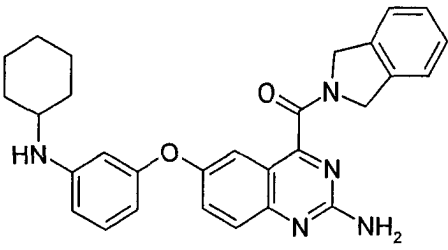
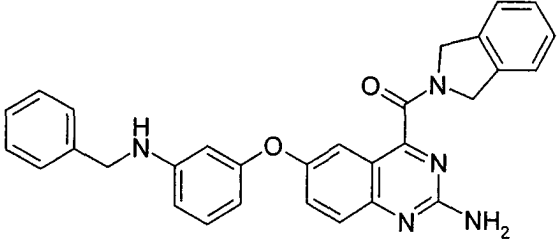
[0186] Durch Umsetzung von "A130" mit den entsprechenden Aminen oder Alkoholen erhält man nach Bestrahlung in der Mikrowelle in Wasser und anschließender Reinigung mittels HPLC die nachstehenden Verbindungen.

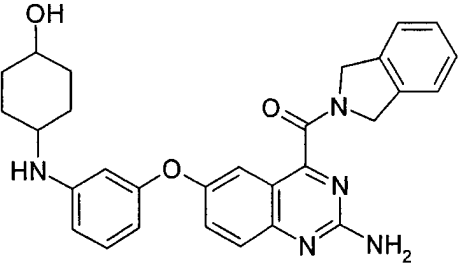
[0187] Bei Umsetzung von "A130" mit den Aminen wird während der Reaktion vorzugsweise Kupfer(II)-oxid, Oxalsäure-bis(Cyclohexylenhydrazid), Kalilauge und Tetra-n-butylammoniumbromid zugesetzt.

[0188] Bei Umsetzung von "A130" mit den Alkoholen wird während der Reaktion vorzugsweise Kupfer(I)iodid, Dimethylaminoessigsäure und Cäsiumcarbonat zugesetzt, wobei die Reaktion vorzugsweise in dioxan durchgeführt wird.

Verbindung	Struktur und/oder Name	Rt [min] HPLC Methode polar	M+H ⁺
"A937"	 <chem>CN(C)CCNC1=CC=C2N=C(N)N=C2C1C(=O)N3Cc1ccccc13</chem>	1,085	377,46
"A938"	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc3c(c2)nc(N)n3C(=O)N4Cc5ccccc54</chem>		375,45

"A939"		1,595	509,58
"A940"		1,097	391,49
"A941"		1,132	389,47
"A942"			389,43
"A943"		1,123	405,52
"A944"			

"A945"		1,479	523,56
"A946"		1,682	383,42
"A947"		1,300	413,45
"A948"		1,277	413,45
"A949"		1,421	388,49
"A950"		1,345	396,47

"A951"		1,331	403,49
--------	---	-------	--------

[0189] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

[0190] Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

[0191] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

[0192] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

[0193] Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

[0194] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

[0195] Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

[0196] 2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

[0197] Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 02/09696 [0028]
- WO 99/51223 [0028]
- US 6210974 B1 [0028]
- WO 02/02123 [0028]
- WO 01/72779 [0030, 0031, 0032, 0033]
- WO 00/53169 [0040]
- WO 03/041643 A2 [0041]
- WO 06/010595 [0042]
- WO 02/083648 [0042]
- WO 0207761 [0042]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Jolly and Morimoto, 2000 [0003]
- Smith et al., 1998 [0003]
- Smith, 2001 [0003]
- Tytell et al., 2001 [0007]
- Smith et al., 1998 [0007]
- Martin et al., 2000 [0008]
- Conroy et al., 1996 [0008]
- Kawanishi et al., 1999 [0008]
- Jameel et al., 1992 [0008]
- Hoang et al., 2000 [0008]
- Lebeau et al., 1991 [0008]
- Pratt, 1997 [0011]
- Young et al., 2001 [0011]
- Smith et al., 1998 [0011]
- Rutherford and Lindquist, 1998 [0012]
- Hickey et al., 1989 [0014]
- Argon et al., 1999 [0014]
- Felts et al., 2000 [0014]
- Argon et al., 1999 [0014]
- Song et al., 1995 [0014]
- Chen et al., 1996 [0014]
- Smith, 2001 [0015]
- Prodromou et al., 1997 [0015]
- Stebbins et al., 1997 [0015]
- Prodromou et al., 1997 [0015]
- Prodromou and Pearl, 2000 [0015]
- Uehara et al., 1985 [0016]
- Schulte et al., 1998 [0017]
- Supko et al., 1995 [0017]
- (Whitesell et al., 1994 [0018]
- Schulte and Neckers, 1998 [0018]
- Prodromou et al., 1997 [0018]
- Panaretou et al., 1998 [0018]
- Schulte et al., 1998 [0019]
- Kelland et al., 1999 [0019]
- Page et al., 1997 [0019]
- Kwon et al., 1992 [0020]
- Zhao et al., 1995 [0020]
- Schulte et al., 1998 [0020]

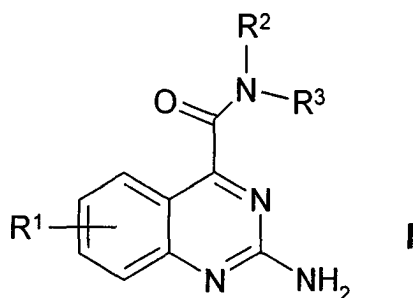
- Roe et al., 1998 [\[0020\]](#)
- Marcu et al., 2000b [\[0021\]](#)
- Marcu et al., 2000a [\[0022\]](#)
- Chiosis et al., 2001 [\[0023\]](#)
- Neckers et al., 1999 [\[0024\]](#)
- Prodromou et al., 1997 [\[0025\]](#)
- Stebbins et al., 1997 [\[0025\]](#)
- Panaretou et al., 1998 [\[0025\]](#)
- Neckers et al., 1999 [\[0025\]](#)
- Kelland et al., 1999 [\[0025\]](#)
- Hostein et al., 2001 [\[0026\]](#)
- Waxman, 2002 [\[0028\]](#)
- Bijlmakers, 2000 [\[0028\]](#)
- Yorgin, 2000 [\[0028\]](#)
- Bucci, 2000 [\[0028\]](#)
- Fuller, 2000 [\[0028\]](#)
- Hur, 2002 [\[0028\]](#)
- Kurebayashi, 2001 [\[0028\]](#)
- Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001 [\[0029\]](#)
- Tratzelt et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995 [\[0029\]](#)
- Winklhofer et al., J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001 [\[0029\]](#)
- A. Kamal et al. beschreiben in Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 No. 6 June 2004 [\[0034\]](#)
- Argon Y and Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 10, pp. 495–505 [\[0042\]](#)
- Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", Mol. Biol. Cell, Vol. 11(5), pp. 1585–1595 [\[0042\]](#)
- Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", Brit. J. Pharmacol., Vol 131(1), pp. 13–16 [\[0042\]](#)
- Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", Analytical Biochem., Vol 317, pp 40–46 [\[0042\]](#)
- Chef C-F, Chef Y, Dai KD, Chef P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", Mol. Cell. Biol., Vol. 16, pp. 4691–4699 [\[0042\]](#)
- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L and Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", Chem. Biol., Vol. 8, pp. 289–299 [\[0042\]](#)
- Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezio H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". Bioorganic Med. Chem., Vol 10, pp 3555–3564 [\[0042\]](#)
- Conroy SE and Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", Brit. J. Cancer, Vol. 74, pp. 717–721 [\[0042\]](#)
- Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", J. Biol. Chem., Vol. 5, pp. 3305–3312 [\[0042\]](#)
- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", J. Biol. Chem., Vol. 275(48), pp. 37462–37468 [\[0042\]](#)
- Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", Mol. Cell. Biol., Vol. 9, pp. 2615–2626 [\[0042\]](#)
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma, Am. J. Pathol., Vol. 156, pp. 857–864 [\[0042\]](#)
- Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", Cancer Res., Vol. 61, pp. 4003–4009 [\[0042\]](#)
- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", Mol. Pharmacol., Vol 62(5), pp. 975–982 [\[0042\]](#)

- Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani YA. 1992 "Clinical [\[0042\]](#)
- Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 1564–1572 [\[0042\]](#)
- Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649–1657 [\[0042\]](#)
- Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, and Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581–2586 [\[0042\]](#)
- Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940–1949 [\[0042\]](#)
- Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342–1351 [\[0042\]](#)
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538–539 [\[0042\]](#)
- Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125–1132 [\[0042\]](#)
- Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181–37186 [\[0042\]](#)
- Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242–248 [\[0042\]](#)
- Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232–2238 [\[0042\]](#)
- Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Drugs*, Vol. 17, pp. 361–373 [\[0042\]](#)
- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylamino-geldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308 [\[0042\]](#)
- Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829–4836 [\[0042\]](#)
- Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297–326 [\[0042\]](#)
- Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65–75 [\[0042\]](#)
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383–4392 [\[0042\]](#)
- Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260–266 [\[0042\]](#)
- Rutherford SL and Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336–342 [\[0042\]](#)
- Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435–1448 [\[0042\]](#)
- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D and Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100–108 [\[0042\]](#)
- Schulte TW and Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273–279 [\[0042\]](#)

- Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: Molecular chaperones in the cell (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165–178 [\[0042\]](#)
- Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", Pharmacological Reviews, Vol. 50, pp. 493–513 [\[0042\]](#)
- Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", J. Biol. Chem., Vol. 270, pp. 3574–3581 [\[0042\]](#)
- Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", Cell, Vol. 89, pp. 239–250 [\[0042\]](#)
- Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 36, pp. 305–315 [\[0042\]](#)
- Tytell M and Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", Emerging Therapeutic Targets, Vol. 5, pp. 267–287 [\[0042\]](#)
- Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, pp. 2198–2206 [\[0042\]](#)
- Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 91, pp. 8324–8328 [\[0042\]](#)
- Yorgin et al. 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol 164(6), pp. 2915–2923 [\[0042\]](#)
- Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, pp. 267–273. Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp. 161–173 [\[0042\]](#)
- Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart [\[0078\]](#)
- A. Franke; Liebigs Annalen der Chemie (1982), (4), 794–804 [\[0094\]](#)
- J. Hlavac et al.; J. Heterocyclic Chem. (2004), 41(4), 33–636 [\[0094\]](#)
- Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) [\[0123\]](#)
- Carreras et al. 2003 [\[0150\]](#)
- Chiosis et al. 2002 [\[0150\]](#)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



worin

R¹ H, A, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONAA', Hal, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', CN, NO₂, (CH₂)_nAr, OAr, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nHet, COHet, C≡C-CH₂SiA₂A', C≡CH, C≡C-A, CH=CH-Ar¹, CH=CH-COOA, CH₂CH(OH)CH₂OH, O(CH₂)_nOH, NH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, NH(CH₂)_nOA, O(CH₂)_nNHA, NH(CH₂)_nNHA, NR⁴R⁵ oder (CH₂)_nCOOA,

R² H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNHAr, (CH₂)_nSA oder (CH₂)_nCH(OH)Ar,

R³ A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA oder (CH₂)_nNH-Het,

R² und R³ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituierten gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclen, der weitere 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA oder (CH₂)_nNAA',

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCN, SA, SOA, SO₂A, NO₂, C≡CH, (CH₂)_nCOOH, CHO, (CH₂)_nCOOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nNAAr¹, O(CH₂)_nHet¹, (CH₂)_nHet¹, COO(CH₂)_nAr¹, (CH₂)_nNHSO₂A, (CH₂)_nOAr¹, O(CH₂)_nAr¹, SO₂NH(CH₂)_nNH₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONHAr¹, CONH(CH₂)_nCOOA, CONH(CH₂)_nCOOH, NHCO(CH₂)_nCOOA, NHCO(CH₂)_nCOOH, CONH(CH₂)_nNH₂, CONH(CH₂)_nNHA, CONH(CH₂)_nNAA', CONH(CH₂)_nCN und/oder (CH₂)_nCH(NH₂)COOH, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Biphenyl,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl, Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Ar¹, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOA, COOBenzyl, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NH₂, NHA, NAA', NHSO₂A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH₂-Gruppen durch O, S, SO, SO₂, NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Alk¹, cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen oder Cycloalkylalkylen,

Alk¹ Alkenyl oder Alkynyl mit 2-6 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

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

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Ar¹, SH, S(O)_mA, Hal, NO₂, CN, COA, COOA, COOBenzyl, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, NH₂, NHA, NAA', NHSO₂A und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isindolyl, Benzofuranlyl, Dihydro-benzofuranlyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,

bedeutet,

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

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperazinyl, bedeutet,

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

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

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH₂-Gruppe durch O und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen, bedeuten,

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

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

n 0, 1 oder 2

bedeutet,

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

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

R² und R³ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoindolyl, Pyrrolidinyl, Azepanyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl, bedeuten,

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

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

R² H, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-(Pyridin-2-ylamino)-ethyl oder Benzyl, bedeuten,

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

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–7, worin

R³ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Phenyl, Benzyl, Furyl-2-ylmethyl, HC≡C-CH₂-, 2-Methoxyethyl, 3-Trifluormethyl-benzyl, Pyridin-2- oder 3-ylmethyl, 2-, 3- oder 4-Fluor-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methylbenzyl, 3-Chlor-6-methoxy-benzyl, N,N-Dimethylaminocarbonylmethyl, 4-([1,2,4]Triazol-1-ylmethyl)-benzyl, 3-(Pyridin-3-yl)-benzyl, 3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyl, 4-(Triazol-1-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-yl)-benzyl, 3-(Pyrimidin-5-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-ylmethyl)-benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyanethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, Cyclohexyl, 3- oder 4-(Methylsulfonylamino)-benzyl, 4-(Methylsulfonylaminomethyl)-benzyl, Benzo[1,4]dioxan-6-ylmethyl, Morpholin-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 1,3,5-Tri-methyl-1 H-pyrazol-4-ylmethyl, 2-Methylsulfanyl-ethyl, 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl, 2-(N-Ethyl-N-methyl-amino)-ethyl, 2-Diethylamino-ethyl, 1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl, Chinolin-5- oder 8-yl, 2-Methylsulfanyl-phenyl, Bi-phenyl-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl, 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 2-Ethynylphenyl oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl, bedeuten,

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

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

R¹ H, A, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONAA', Hal, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', CN, NO₂, (CH₂)_nAr, OAr, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nHet, COHet, C≡C-CH₂SiA₂A', C≡CH, C≡C-A, CH=CH-Ar¹, CH≡CH-COOA, CH₂CH(OH)CH₂OH, O(CH₂)_nOH, NH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nOA, NH(CH₂)_nOA, O(CH₂)_nNHA, NH(CH₂)_nNHA, NR⁴R⁵ oder (CH₂)_nCOOA,

R^2 H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNHHet$, $(CH_2)_nSA$ oder $(CH_2)_nCH(OH)Ar$,
 R^3 A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$ oder $(CH_2)_nNH$ -
 Het,

R^2 und R^3 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoin-dolyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl,

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$ oder $(CH_2)_nNAA'$,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCN$, SA, SOA, SO_2A , NO_2 , $C\equiv CH$, $(CH_2)_nCOOH$, CHO, $(CH_2)_nCOOA$, $CONH_2$, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, $(CH_2)_nNAAr^1$, $O(CH_2)_nHet^1$, $(CH_2)_nHet^1$, $COO(CH_2)_nAr^1$, $(CH_2)_nNHSO_2A$, $(CH_2)_nOAr^1$, $O(CH_2)_nAr^1$, $SO_2NH(CH_2)_nNH_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NAA' , $CONHAr^1$, $CONH(CH_2)_nCOOA$, $CONH(CH_2)_nCOOH$, $NHCO(CH_2)_nCOOA$, $NHCO(CH_2)_nCOOH$, $CONH(CH_2)_nNH_2$, $CONH(CH_2)_nNHA$, $CONH(CH_2)_nNAA'$, $CONH(CH_2)_nCN$ und/oder $(CH_2)_nCH(NH_2)COOH$, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahy-dronaphthyl oder Biphenyl,

Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl,
 Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Ar^1 , SH, $S(O)_m A$, Hal, NO_2 , CN, COA, COOA, COOBenzyl, $CONH_2$, CONHA, CONAA', SO_2NH_2 , NH_2 , NHA, NAA', $NHSO_2A$ und/oder =O (Carbonyl-sauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isoin-dolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,

Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Morpholinyl, Pyrimi-dinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperazinyl,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH_2 -Gruppe durch O und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomere, einschließ-lich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

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

R^1 H, A, $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONAA'$, Hal, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, CN, NO_2 , $(CH_2)_nAr$, OAr, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nHet$, COHet, $C\equiv C-CH_2SiA_2A'$, $C\equiv CH$, $C\equiv C-A$, $CH=CH-Ar^1$, $CH=CH-COOA$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $O(CH_2)_nOH$, $NH(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, $NH(CH_2)_nOA$, $O(CH_2)_nNHA$, $NH(CH_2)_nNHA$, NR^4R^5 oder $(CH_2)_nCOOA$,

R^2 H, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-(Pyridin-2-ylamino)-ethyl oder Benzyl,

R^3 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Phenyl, Benzyl, Furyl-2-ylmethyl, $HC\equiv C-CH_2$, 2-Methoxy-ethyl, 3-Trifluormethyl-benzyl, Pyridin-2- oder 3-ylmethyl, 2-, 3- oder 4-Fluor-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methylbenzyl, 3-Chlor-6-methoxy-benzyl, N, N-Dimethylamino-carbonylmethyl, 4-([1,2,4]Triazol-1-ylmethyl)-benzyl, 3-(Pyridin-3-yl)-benzyl, 3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyl, 4-(Triazol-1-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-yl)-benzyl, 3-(Pyrimidin-5-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-ylmethyl)-benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyanethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, Cyclohexyl, 3- oder 4-(Methylsulfonylamino)-benzyl, 4-(Methylsulfonylaminomethyl)-benzyl, Benzo[1,4]dioxan-6-ylmethyl, Morpholin-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 1,3,5-Tri-methyl-1 H-pyrazol-4-ylmethyl, 2-Methylsulfanyl-ethyl, 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl, 2-(N-Ethyl-N-methyl-ami-no)-ethyl, 2-Diethylamino-ethyl, 1-Methyl-1 H-pyrazol-3-yl, Chinolin-5- oder 8-yl, 2-Methylsulfanyl-phenyl, Bi-phenyl-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl, 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 2-Ethynylphenyl oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl,

R^2 und R^3 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoin-dolyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl,

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$ oder $(CH_2)_nNAA'$,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCN$, SA, SOA, SO_2A , NO_2 , $C\equiv CH$, $(CH_2)_nCOOH$, CHO, $(CH_2)_nCOOA$, $CONH_2$, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, $(CH_2)_nNAAr^1$, $O(CH_2)_nHet^1$, $(CH_2)_nHet^1$, $COO(CH_2)_nAr^1$, $(CH_2)_nNHSO_2A$, $(CH_2)_nOAr^1$, $O(CH_2)_nAr^1$, $SO_2NH(CH_2)_nNH_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NAA' , $CONHAr^1$, $CONH(CH_2)_nCOOA$, $CONH(CH_2)_nCOOH$, $NHCO(CH_2)_nCOOA$, $NHCO(CH_2)_nCOOH$, $CONH(CH_2)_nNH_2$, $CONH(CH_2)_nNHA$, $CONH(CH_2)_nNAA'$, $CONH(CH_2)_nCN$ und/oder $(CH_2)_nCH(NH_2)COOH$, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahy-

dronaphthyl oder Biphenyl,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl, Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Phenyl, A, OH, OA, COOH, COOA, COOBenzyl, CN, COA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isindolyl, Benzofuranyl, Dihydro-benzofuranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl,

Het¹ unsubstituiertes oder einfach durch =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Morpholinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH₂-Gruppe durch O und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

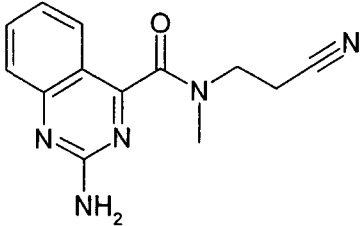
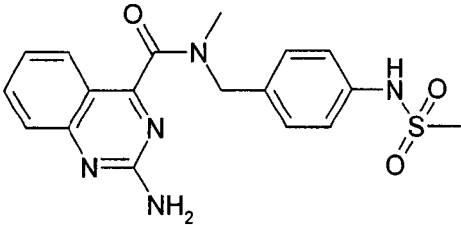
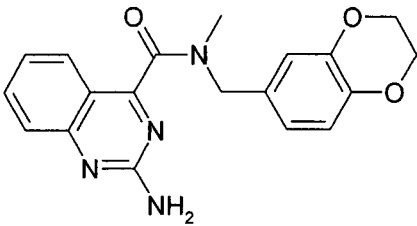
n 0, 1 oder 2,

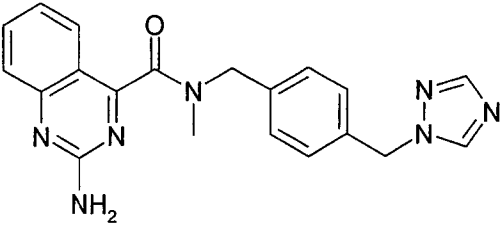
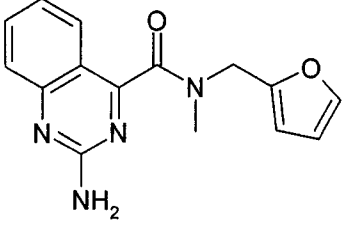
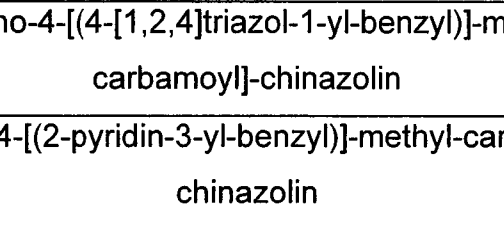
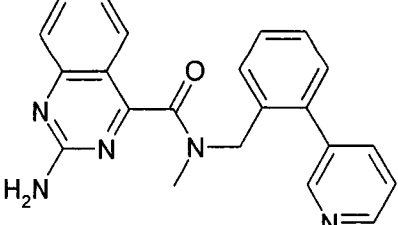
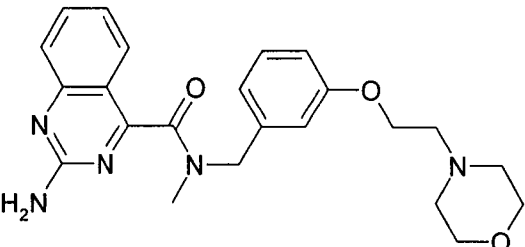
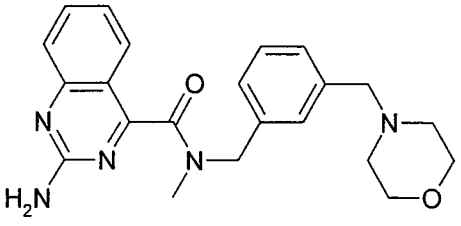
bedeuten,

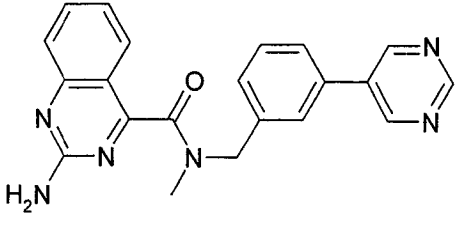
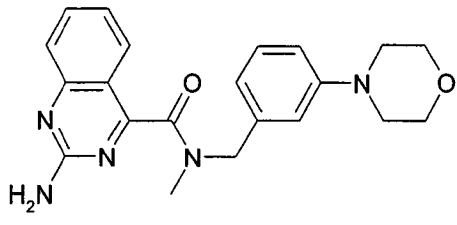
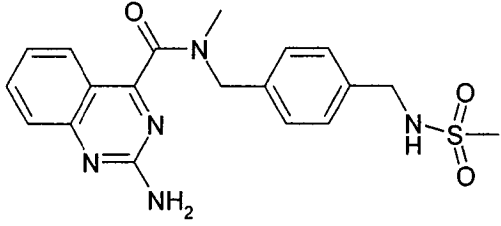
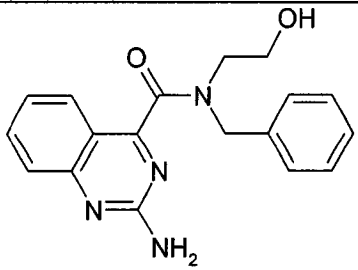
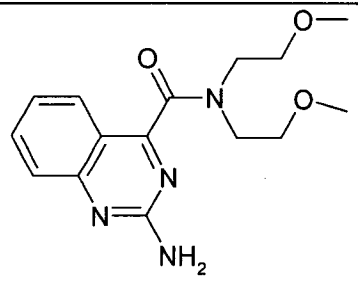
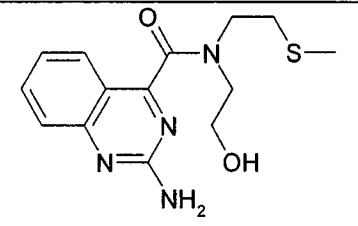
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

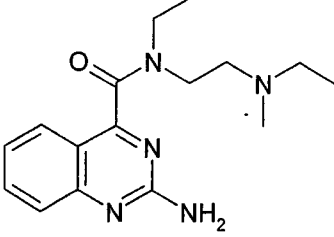
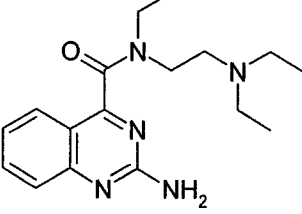
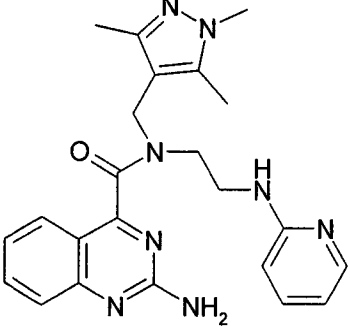
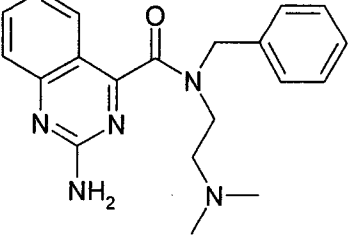
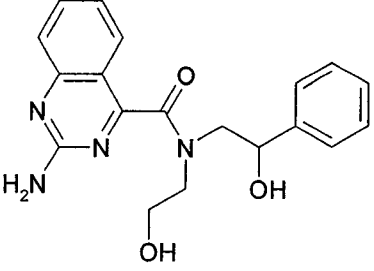
11. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

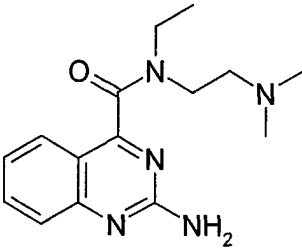
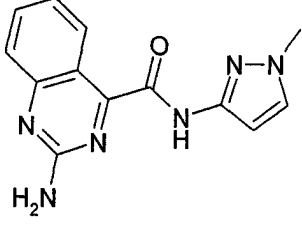
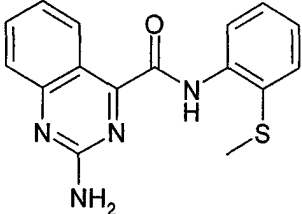
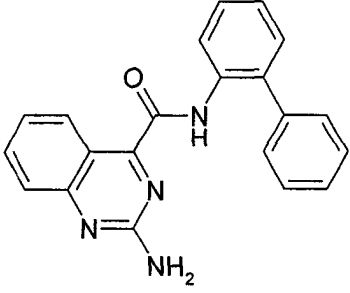
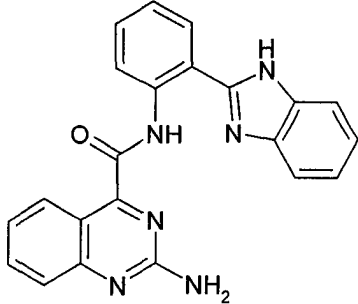
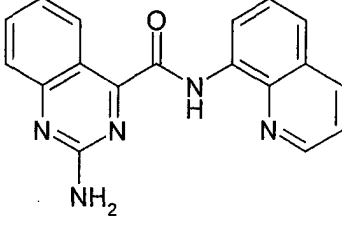
Verbindung Nr.	Name und/oder Struktur
"A1"	2-Amino-4-methylcarbamoyl-chinazolin
"A2"	2-Amino-4-ethylcarbamoyl-chinazolin
"A3"	2-Amino-4-isopropylcarbamoyl-chinazolin
"A4"	2-Amino-4-isopropylcarbamoyl-chinazolin
"A5"	2-Amino-4-dimethylcarbamoyl-chinazolin
"A6"	2-Amino-4-ethyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A7"	2-Amino-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A7a"	2-Amino-6-brom-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A8"	2-Amino-4-isopropyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A9"	2-Amino-4-isopropyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin
"A10"	2-Amino-4-propyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A11"	2-Amino-4-propyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin
"A12"	2-Amino-4-butyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A13"	2-Amino-4-isobutyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A14"	2-Amino-4-cyclopropylmethyl-carbamoyl-chinazolin
"A15"	2-Amino-4-cyclopropylmethyl-methyl-carbamoyl-chinazolin

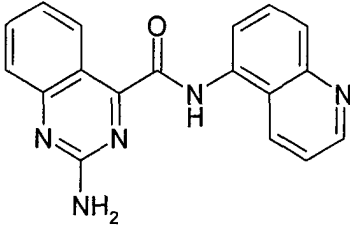
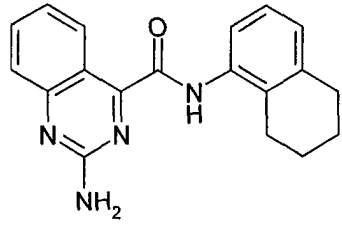
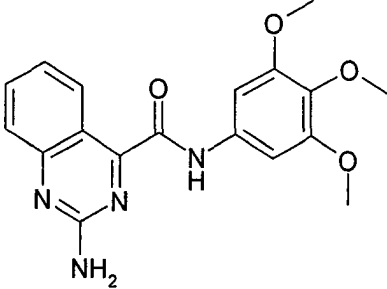
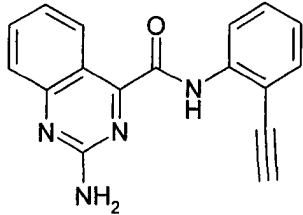
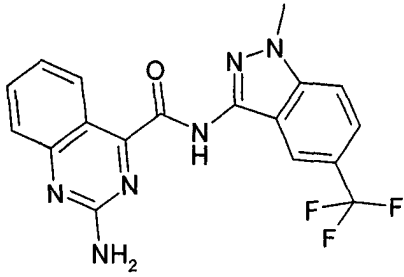
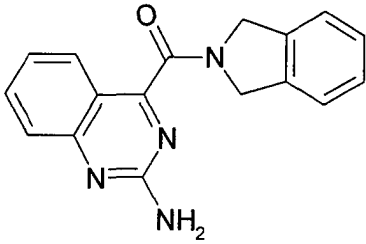
"A16"	2-Amino-4-cyclohexyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A17"	2-Amino-4-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-chinazolin
"A18"	2-Amino-4-[(2-cyanethyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin 
"A19"	2-Amino-4-propargyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A20"	2-Amino-4-[(2-methoxyethyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A21"	2-Amino-4-[(2-dimethylaminoethyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A22"	2-Amino-4-[(4-methylsulfonylamino-benzyl))-methyl- carbamoyl]-chinazolin 
"A23"	2-Amino-4-[(3-methylsulfonylamino-benzyl))-methyl- carbamoyl]-chinazolin
"A24"	2-Amino-4-[(benzo[1,4]dioxan-6-yl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin 
"A25"	2-Amino-4-[(4-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-benzyl))-methyl- carbamoyl]-chinazolin

	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(4-(1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-N-methylcarbamoyl-chinazolin. The structure shows a quinazolin-2-amine core with an N-methylcarbamoyl group at the 4-position, which is further substituted with a 4-(1,2,4-triazol-1-yl)benzyl group.</p>
"A26"	2-Amino-4-(furan-2-ylmethyl-methyl-carbamoyl)-chinazolin  <p>Chemical structure of 2-amino-4-(furan-2-ylmethyl)-N-methylcarbamoyl-chinazolin. The structure shows a quinazolin-2-amine core with an N-methylcarbamoyl group at the 4-position, which is further substituted with a furan-2-ylmethyl group.</p>
"A27"	2-Amino-4-[(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)]-methyl-carbamoyl]-chinazolin  <p>Chemical structure of 2-amino-4-[(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)]-methyl-carbamoyl]-chinazolin. The structure shows a quinazolin-2-amine core with an N-methylcarbamoyl group at the 4-position, which is further substituted with a 4-(1,2,4-triazol-1-yl)benzyl group.</p>
"A28"	2-Amino-4-[(2-pyridin-3-yl-benzyl)]-methyl-carbamoyl]-chinazolin  <p>Chemical structure of 2-amino-4-[(2-pyridin-3-yl-benzyl)]-methyl-carbamoyl]-chinazolin. The structure shows a quinazolin-2-amine core with an N-methylcarbamoyl group at the 4-position, which is further substituted with a 2-(3-pyridinyl)benzyl group.</p>
"A29"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-[(2-(2-morpholinoethyl)oxy)benzyl]-N-methylcarbamoyl]-chinazolin. The structure shows a quinazolin-2-amine core with an N-methylcarbamoyl group at the 4-position, which is further substituted with a 2-(2-morpholinoethoxy)benzyl group.</p>
"A30"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-[(2-morpholinoethyl)benzyl]-N-methylcarbamoyl]-chinazolin. The structure shows a quinazolin-2-amine core with an N-methylcarbamoyl group at the 4-position, which is further substituted with a 2-morpholinoethylbenzyl group.</p>

"A31"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(4-(pyrimidin-2-yl)benzyl)carbamoyl-chinazolin. It features a quinazolin-2-amine core with a carbonyl group at the 4-position, which is linked via a methylene group to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further connected via another methylene group to a pyrimidin-2-yl ring.</p>
"A32"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(4-(morpholin-4-yl)benzyl)carbamoyl-chinazolin. It features a quinazolin-2-amine core with a carbonyl group at the 4-position, which is linked via a methylene group to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further connected via another methylene group to a morpholin-4-yl ring.</p>
"A33"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(4-(methanesulfonylamino)benzyl)carbamoyl-chinazolin. It features a quinazolin-2-amine core with a carbonyl group at the 4-position, which is linked via a methylene group to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further connected via another methylene group to a methanesulfonylamino group (-NH-SO₂-).</p>
"A34"	2-Amino-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)-chinazolin
"A35"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(1-phenylethyl)carbamoyl-chinazolin. It features a quinazolin-2-amine core with a carbonyl group at the 4-position, which is linked via a methylene group to a chiral center. This chiral center is also bonded to a hydroxyl group (-OH) and a phenyl ring.</p>
"A36"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(1,3-dimethoxypropyl)carbamoyl-chinazolin. It features a quinazolin-2-amine core with a carbonyl group at the 4-position, which is linked via a methylene group to a propyl chain. The propyl chain has methoxy groups (-OCH₃) at the 1 and 3 positions.</p>
"A37"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(1-(methylsulfanyl)ethyl)carbamoyl-chinazolin. It features a quinazolin-2-amine core with a carbonyl group at the 4-position, which is linked via a methylene group to a chiral center. This chiral center is also bonded to a hydroxyl group (-OH) and a methylsulfanyl group (-S-CH₃).</p>

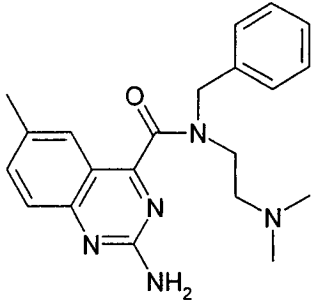
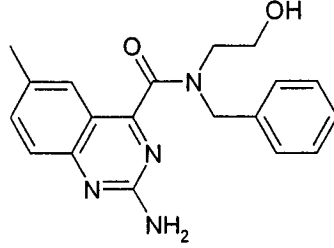
"A38"	 <chem>CCN(CC)CCNC(=O)c1nc(N)c2ccccc12</chem>
"A39"	 <chem>CCN(CC)CCNC(=O)c1nc(N)c2ccccc12</chem>
"A40"	 <chem>CN1C=CN1CNC(=O)c2nc(N)c3ccccc23</chem>
"A41"	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1nc(N)c2ccccc12</chem>
"A42"	 <chem>OCCNC(=O)c1nc(N)c2ccccc12</chem>

"A43"	 <chem>CCN(CC)CCNC(=O)c1nc(N)c2ccccc12</chem>
"A44"	 <chem>CN1C=CN=C1NC(=O)c2nc(N)c3ccccc23</chem>
"A45"	 <chem>Cs1cc(C)cc1NC(=O)c2nc(N)c3ccccc23</chem>
"A46"	 <chem>c1ccc(cc1)C(c2ccccc2)NC(=O)c3nc(N)c4ccccc34</chem>
"A47"	 <chem>C1=CN=C2C=CC=CC12NC(=O)c3nc(N)c4ccccc34</chem>
"A48"	 <chem>C1=CN=C2C=CC=CC12NC(=O)c3cnc4ccccc34</chem>

"A49"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-quinazolin. It features a quinazolin ring system with an amino group at position 2 and a carbonyl group at position 4, which is linked to the nitrogen atom of a 1,3-dihydroisoindole ring.</p>
"A50"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-quinazolin. It features a quinazolin ring system with an amino group at position 2 and a carbonyl group at position 4, which is linked to the nitrogen atom of a 1,3-dihydroisoindole ring.</p>
"A51"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl-carbonyl)-quinazolin. It features a quinazolin ring system with an amino group at position 2 and a carbonyl group at position 4, which is linked to the nitrogen atom of a phenyl ring substituted with three methoxy groups at positions 3, 4, and 5.</p>
"A52"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(4-ethynylphenyl-carbonyl)-quinazolin. It features a quinazolin ring system with an amino group at position 2 and a carbonyl group at position 4, which is linked to the nitrogen atom of a phenyl ring substituted with an ethynyl group at position 4.</p>
"A53"	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-(1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl-carbonyl)-quinazolin. It features a quinazolin ring system with an amino group at position 2 and a carbonyl group at position 4, which is linked to the nitrogen atom of a 1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-imidazole ring.</p>
"A54"	2-Amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin  <p>Chemical structure of 2-amino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-quinazolin. It features a quinazolin ring system with an amino group at position 2 and a carbonyl group at position 4, which is linked to the nitrogen atom of a 1,3-dihydroisoindole ring.</p>

"A55"	2-Amino-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)- chinazolin
"A56"	2-Amino-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl- carbonyl)-chinazolin
"A57"	2-Amino-4-phenylcarbamoyl-chinazolin
"A58"	2-Amino-4-benzylcarbamoyl-chinazolin
"A59"	2-Amino-4-benzyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A60"	2-Amino-4-[(3-trifluormethylbenzyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A61"	2-Amino-4-(pyridin-3-ylmethyl-methyl-carbamoyl)- chinazolin
"A62"	2-Amino-4-[(3-fluorbenzyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin
"A63"	2-Amino-4-[(4-methoxybenzyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A64"	2-Amino-4-[(3-methylbenzyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A65"	2-Amino-4-phenyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A66"	2-Amino-4-(furan-2-ylmethyl-methyl-carbamoyl)- chinazolin
"A67"	2-Amino-4-(pyridin-2-ylmethyl-methyl-carbamoyl)- chinazolin
"A68"	2-Amino-4-[(2-fluorbenzyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin
"A69"	2-Amino-4-[(2-methoxybenzyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A70"	2-Amino-4-[(2-methylbenzyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A71"	2-Amino-4-benzyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin
"A72"	2-Amino-4-[(3-chlor-6-methoxybenzyl)-methyl- carbamoyl]-chinazolin
"A73"	2-Amino-4-[(4-fluorbenzyl)-methyl-carbamoyl]-chinazolin

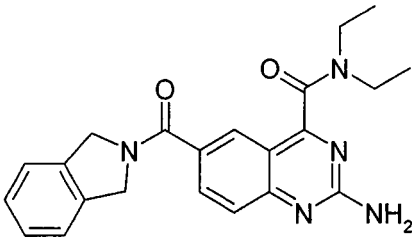
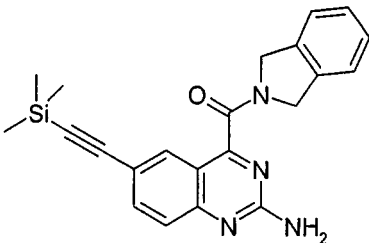
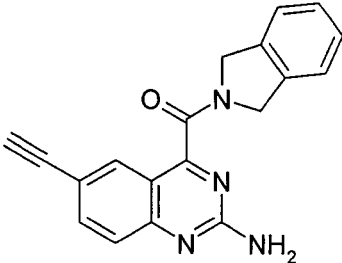
"A74"	2-Amino-4-[(3-methoxybenzyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A75"	2-Amino-4-dimethylcarbamoylmethyl-methyl-carbamoyl- chinazolin
"A76"	2-Amino-4-[(4-methylbenzyl)-methyl-carbamoyl]- chinazolin
"A77"	2-Amino-6-methyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A78"	2-Amino-6-methyl-4-benzyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin
"A79"	
"A80"	
"A81"	
"A82"	2-Amino-6-methyl-4-propyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin
"A83"	2-Amino-6-methyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-chinazolin
"A84"	2-Amino-6-methyl-4-isopropyl-ethyl-carbamoyl-chinazolin

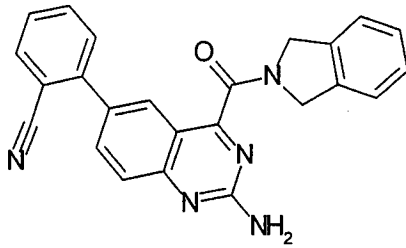
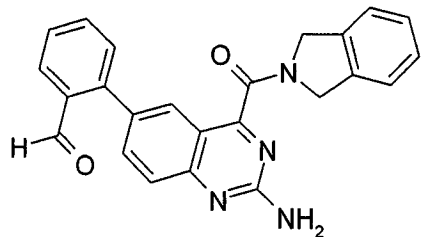
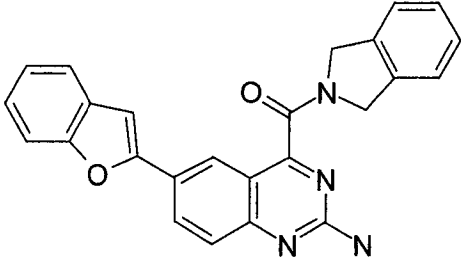
"A85"	
"A86"	2-Amino-6-methyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A87"	
"A88"	2-Amino-6-methyl-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-carbonyl]-chinazolin
"A89"	2-Amino-6-methyl-4-[(1-methyl-5-trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl)-carbonyl]-chinazolin
"A90"	2-Amino-6-methyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A91"	2-Amino-6-methyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-

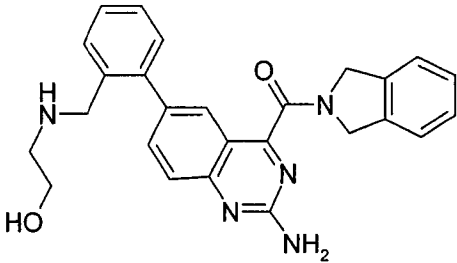
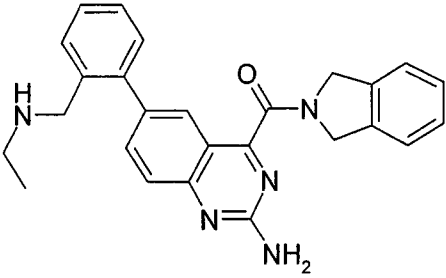
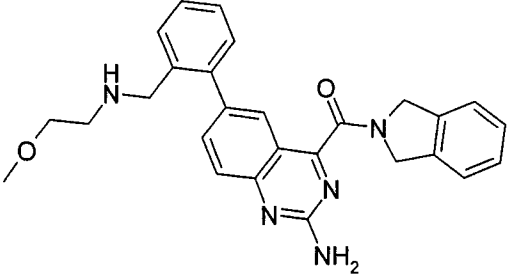
	carbonyl)-chinazolin
"A92"	2-Amino-6-methyl-4-(5-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A93"	2-Amino-6-methyl-4-(5-ethoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A94"	2-Amino-6-methyl-4-(5-isopropoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A95"	2-Amino-6-ethyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A96"	2-Amino-6-ethyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A97"	2-Amino-6-ethyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A98"	2-Amino-6-ethyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A99"	2-Amino-6-ethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A100"	2-Amino-6-ethyl-4-(piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A101"	2-Amino-6-ethyl-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-chinazolin
"A102"	2-Amino-6-ethyl-4-(azepan-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A103"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A104"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A105"	2-Amino-6-ethyl-4-(4-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A106"	2-Amino-6-ethyl-4-(2,6-dimethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A107"	2-Amino-6-ethyl-4-(3-methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A108"	2-Amino-6-ethyl-4-(3-oxo-piperazin-1-yl-carbonyl)-chinazolin
"A109"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-

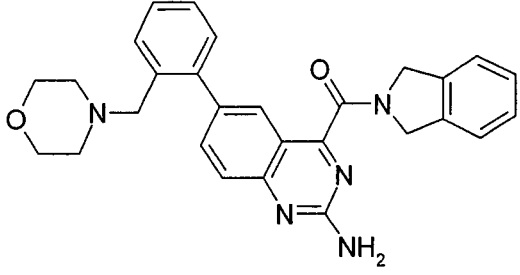
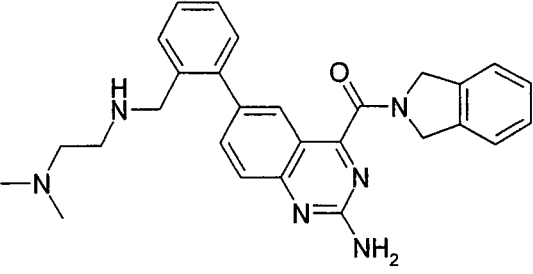
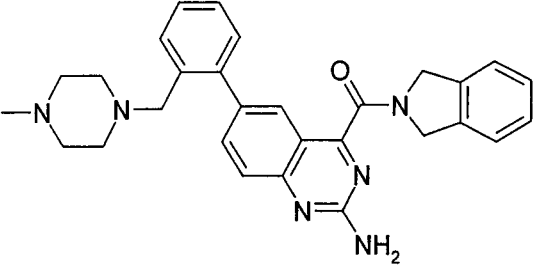
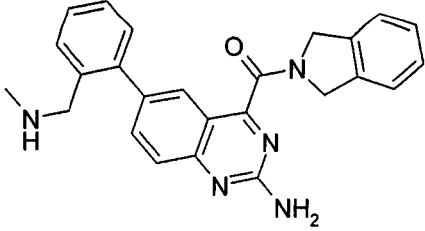
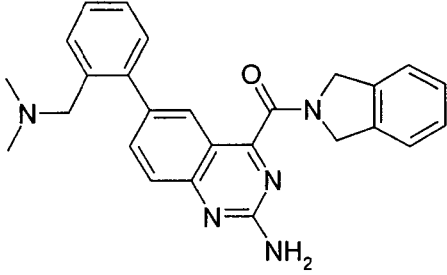
	carbonyl)-chinazolin
"A110"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-propyl-piperidin-1-yl-carbonyl)- chinazolin
"A111"	2-Amino-6-ethyl-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)- chinazolin
"A112"	2-Amino-6-propyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl- carbonyl)-chinazolin
"A113"	2-Amino-6-propyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)- chinazolin
"A114"	2-Amino-6-propyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A115"	2-Amino-6-propyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl- carbonyl)-chinazolin
"A116"	2-Amino-6-isopropyl-4-(5-hydroxy-1,3-dihydro-isoindol-2- yl-carbonyl)-chinazolin
"A117"	2-Amino-6-isopropyl-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl- carbonyl)-chinazolin
"A118"	2-Amino-6-isopropyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl- carbonyl)-chinazolin
"A119"	2-Amino-6-isopropyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A120"	2-Amino-6-isopropyl-4-(2-propyl-piperidin-1-yl-carbonyl)- chinazolin
"A121"	2-Amino-6-isopropyl-4-(2-ethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)- chinazolin
"A122"	2-Amino-6-sec.-butyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl- carbonyl)-chinazolin
"A123"	2-Amino-6-tert.-butyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl- carbonyl)-chinazolin
"A124"	2-Amino-6-brom-4-benzyl-methyl-carbamoyl-chinazolin
"A125"	2-Amino-6-brom-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)- chinazolin
"A126"	2-Amino-6-brom-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-

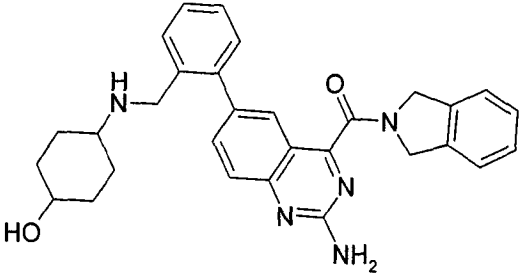
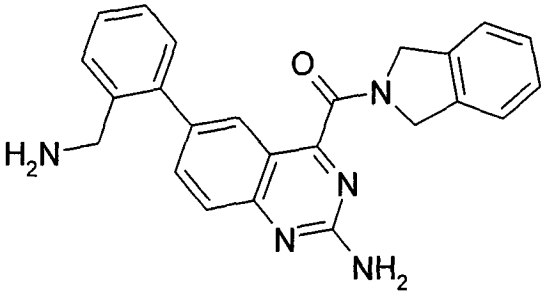
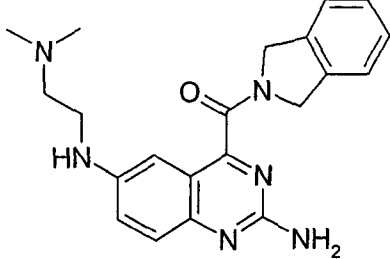
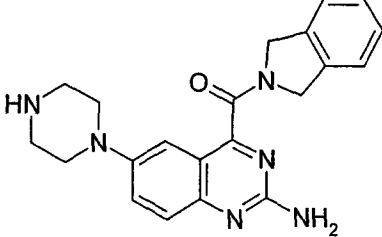
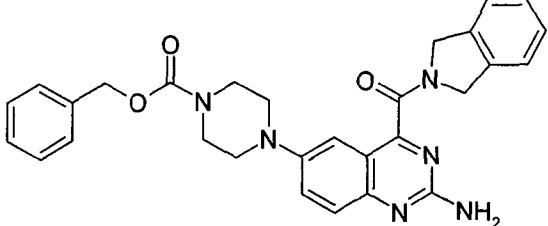
	carbonyl)-chinazolin
"A127"	2-Amino-6-chlor-4-(5-brom-1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A128"	2-Amino-6-chlor-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A129"	2-Amino-6-chlor-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A130"	2-Amino-6-iod-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A131"	2-Amino-6-phenyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A132"	2-Amino-6-(3-hydroxymethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A133"	2-Amino-6-(4-hydroxymethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A134"	2-Amino-6-(2-hydroxymethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A135"	2-Amino-6-(4-cyanmethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A136"	2-Amino-6-cyan-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A137"	2-Amino-6-brom-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A138"	2-Amino-6-phenyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A139"	2-Amino-6-(butyl-methyl-carbamoyl)-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A140"	2-Amino-6-ethyl-carbamoyl-4-diethylcarbamoyl-chinazolin
"A141"	2-Amino-6-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-4-diethylcarbamoyl-chinazolin

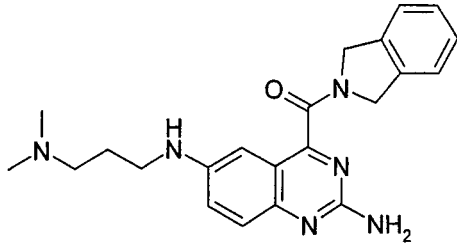
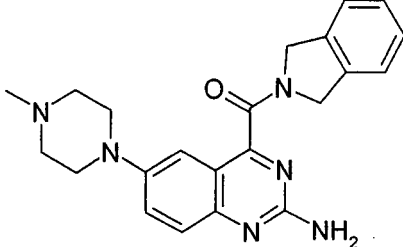
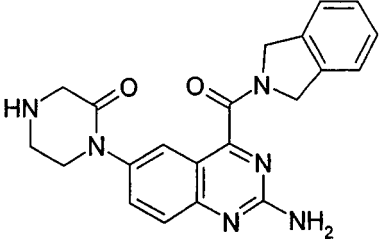
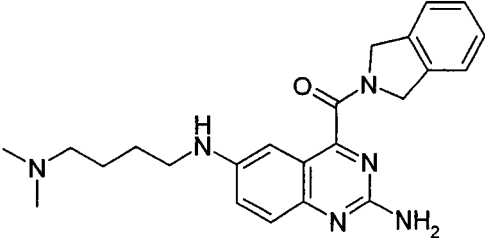
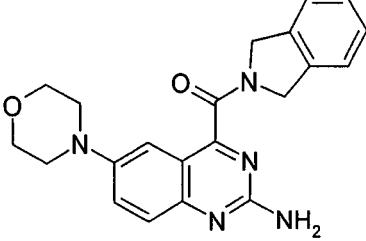
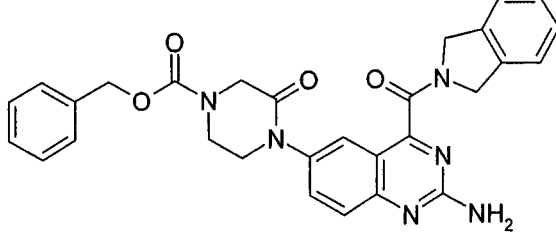
	
"A142"	2-Amino-6-((E)-2-methoxycarbonyl-vinyl)-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A143"	2-Amino-6-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A144"	2-Amino-6-((E)-styryl)-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A145"	2-Amino-6-(2-phenyl-ethyl)-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A146"	2-Amino-6-(3-trimethylsilanyl-prop-1-ynyl)-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A147"	2-Amino-6-(prop-1-ynyl)-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A148"	
"A149"	
"A150"	2-Amino-6-fluor-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A151"	2-Amino-6-methoxy-4-(1,3-dihydroisoindol-2-yl-

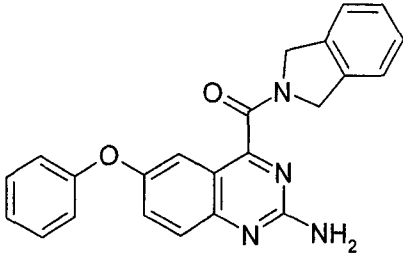
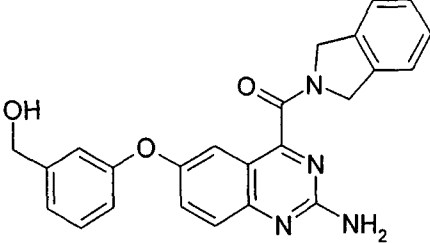
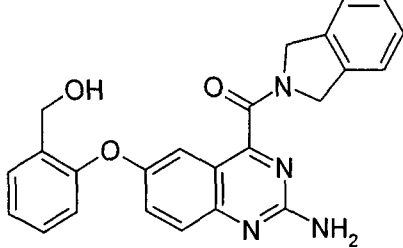
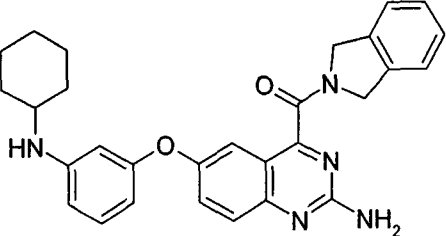
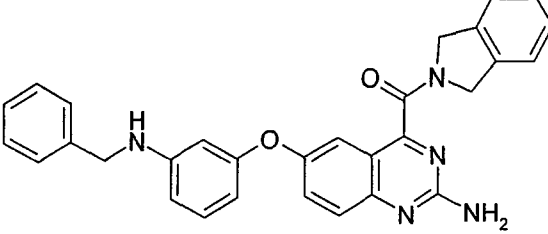
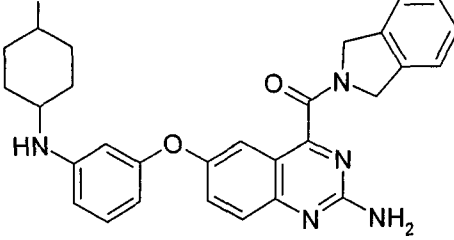
	carbonyl)-chinazolin
"A151a"	2-Amino-6-hydroxy-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A152"	2-Amino-6-nitro-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A152a"	2,6-Diamino-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A153"	2-Amino-8-methyl-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A918"	2-Amino-6-(2-cyan-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin 
"A919"	2-Amino-6-(3-cyanmethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A920"	
"A921"	2-Amino-6-(benzofuran-2-yl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin 

"A922"	2-Amino-6-(pyridin-4-yl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A923"	2-Amino-6-(pyridin-3-yl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A924"	2-Amino-6-(2-ethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A925"	2-Amino-6-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A926"	2-Amino-6-(2-piperazin-1-ylmethyl-phenyl)-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin
"A927"	2-Amino-6-{2-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-phenyl}-4-(1,3-dihydro-isoindol-2-yl-carbonyl)-chinazolin 
"A928"	
"A929"	

"A930"	
"A931"	
"A932"	
"A933"	
"A934"	

"A935"	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)N3Cc4ccccc43C5=Cc6ccccc6N5C7CCCCC7O</chem>
"A936"	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)N3Cc4ccccc43C5=Cc6ccccc6N5C7=Cc8ccccc8N7</chem>
"A937"	 <chem>CN(C)CCNC1=Cc2ccccc2N1C(=O)N3Cc4ccccc43C5=Cc6ccccc6N5</chem>
"A938"	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)N3Cc4ccccc43C5=Cc6ccccc6N5N7CCNCC7</chem>
"A939"	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)N3Cc4ccccc43C5=Cc6ccccc6N5N7CCNCC7C8=Cc9ccccc9N8</chem>

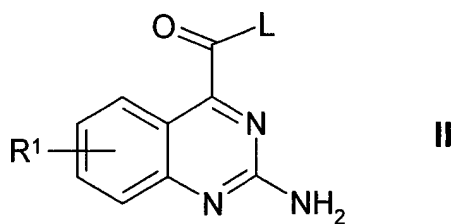
"A940"	 <chem>CN(C)CCCNc1ccc2nc(N)c3c2n(C1=CN=C3)c1</chem>
"A941"	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2ccc3nc(N)c4c3n(C1=CN=C4)c2</chem>
"A942"	 <chem>CC(=O)NCCNc1ccc2nc(N)c3c2n(C1=CN=C3)c1</chem>
"A943"	 <chem>CN(C)CCCCNc1ccc2nc(N)c3c2n(C1=CN=C3)c1</chem>
"A944"	 <chem>C1OCCN1c2ccc3nc(N)c4c3n(C1=CN=C4)c2</chem>
"A945"	 <chem>CC(=O)N(CC(=O)Nc1ccc2nc(N)c3c2n(C1=CN=C3)c1)C(=O)OCc4ccccc4</chem>

"A946"	
"A947"	
"A948"	
"A949"	
"A950"	
"A951"	

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

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1–11 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und L F, Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III

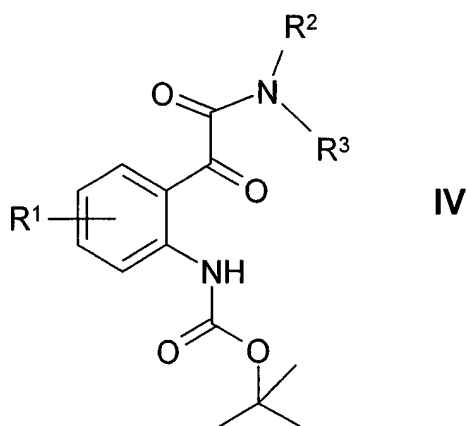
NHR²R³

III

worin

R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem 1,3-Bis(trialkylsilyl)carbodiimid umsetzt,

oder

c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R¹ in einen anderen Rest R¹ umwandelt, indem man

- i) eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert,
- ii) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,
- iii) eine Aldehydgruppe durch reduktive Aminierung in ein alkyliertes Amin umwandelt,
- iv) eine Carboxygruppe in eine Sulfonamidocarbonylgruppe umwandelt,
- v) ein Säurechlorid in ein Amid überführt,
- vi) ein Halogenatom gegen einen Aryl- oder Alkylrest austauscht,
- vii) eine Doppelbindung hydriert,
- viii) einen Ether spaltet,
- ix) ein Halogenatom durch einen Arylrest ersetzt (Suzuki-Kopplung),
- x) ein Halogenatom durch eine Alkylamino-, Arylamino-, Alkoxy- oder eine Aryloxygruppe ersetzt, und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1–11 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

14. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1–11, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung ei-

nes Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation von HSP90 eine Rolle spielt.

15. Verwendung nach Anspruch 14 von Verbindungen gemäß Anspruch 1–11, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Tumorerkrankungen, viralen Erkrankungen, zur Immunsuppression bei Transplantationen, entzündungsbedingten Erkrankungen, Zystische Fibrose, Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese, infektiösen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Ischämie, fibrogenetischen Erkrankungen, zur Förderung der Nervenregeneration, zur Hemmung des Wachstums von Krebs, Tumorzellen und Tumormetastasen, zum Schutz normaler Zellen gegen Toxizität, die durch Chemotherapie verursacht ist, zur Behandlung von Krankheiten, wobei Proteinefehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei den Tumorerkrankungen um Fibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom, osteogenem Sarkom, Chordom, Angiosarkom, Endotheliosarkom, Lymphangiosarkom, Lymphoendotheliosarkom, Synoviom, Mesotheliom, Ewing-Tumor, Leiosarkom, Rhabdomyosarkom, Kolonkarzinom, Pankreaskrebs, Brustkrebs, Ovarkrebs, Prostatakrebs, Plattenzellkarzinom, Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, Schweißdrüsenkarzinom, Talgdrüsenkarzinom, Papillarkarzinom, Papillaradenokarzinomen, Cystadenokarzinomen, Knochenmarkkarzinom, bronchogenem Karzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatom, Gallengangkarzinom, Chorionkarzinom, Seminom, embryonalem Karzinom, Wilms-Tumor, Cervix-Krebs, Hodentumor, Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom, Blasenkarzinom, Epithelkarzinom, Gliom, Astrocytom, Medulloblastom, Kraniopharyngiom, Ependymom, Pinealom, Hämangioblastom, akustischem Neurom, Oligodendrogliom, Meningiom, Melanom, Neuroblastom, Retinoblastom, Leukämie, Lymphom, multiplem Myelom, Waldenströms Makroglobulinämie und Schwere-Kettenerkrankung handelt.

17. Verwendung nach Anspruch 15, wobei das virale Pathogen der viralen Erkrankungen ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hepatitis Typ A, Hepatitis Typ B, Hepatitis Typ C, Influenza, Varicella, Adenovirus, Herpes-Simplex Typ I (HSV-I), Herpes Simplex Typ II (HSV-II), Rinderpest, Rhinovirus, Echovirus, Rotavirus, respiratorischem Synzytialvirus (RSV), Papillomvirus, Papovavirus, Cytomegalievirus, Echinovirus, Arbovirus, Huntavirus, Coxsackievirus, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, Poliovirus, menschliches Immunschwächevirus Typ I (HIV-I) und menschliches Immunschwächevirus Typ II (HIV-II).

18. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei den entzündungsbedingten Erkrankungen um Rheumatoide Arthritis, Sepsis, Asthma, Multiple Sklerose, Typ 1 Diabetes, Lupus Erythematodes, Psoriasis und Inflammatory Bowel Disease handelt.

19. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei den Erkrankungen im Zusammenhang mit Angiogenese um diabetische Retinopathie, Hämangiome, Endometriose und Tumorangiogenese handelt.

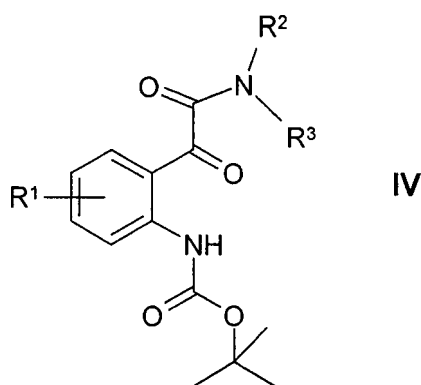
20. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei den fibrogenetischen Erkrankungen um Sklerodermie, Polymyositis, systemischer Lupus, Leberzirrhose, Keloidbildung, interstitielle Nephritis und pulmonare Fibrose handelt.

21. Verwendung nach Anspruch 15, wobei es sich bei den Krankheiten, bei denen Proteinefehlfaltung oder Aggregation ein Hauptkausalfaktor ist, um Skrapie, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Huntington oder Alzheimer handelt.

22. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1–11 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

23. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung gemäß Anspruch 1–11 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

24. Verbindungen der Formel IV



worin

R^1 H, A, $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONAA'$, Hal, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, CN, NO_2 , $(CH_2)_nAr$, OAr, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, $(CH_2)_nCH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nHet$, COHet, $C\equiv C-CH_2SiA_2A'$, $C\equiv CH$, $C\equiv C-A$, $CH=CH-Ar^1$, $CH=CH-COOA$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $O(CH_2)_nOH$, $NH(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, $NH(CH_2)_nOA$, $O(CH_2)_nNHA$, $NH(CH_2)_nNHA$, NR^4R^5 oder $(CH_2)_nCOOA$,

R^2 H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNHHet$, $(CH_2)_nSA$ oder $(CH_2)_nCH(OH)Ar$,

R^3 A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$ oder $(CH_2)_nNH-Het$,

R^2 und R^3 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituierten gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der weitere 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$ oder $(CH_2)_nNAA'$,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nCN$, SA, SOA, SO_2A , NO_2 , $C\equiv CH$, $(CH_2)_nCOOH$, CHO, $(CH_2)_nCOOA$, $CONH_2$, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, $(CH_2)_nNAAr^1$, $O(CH_2)_nHet^1$, $(CH_2)_nHet^1$, $COO(CH_2)_nAr^1$, $(CH_2)_nNHSO_2A$, $(CH_2)_nOAr^1$, $O(CH_2)_nAr^1$, $SO_2NH(CH_2)_nNH_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NAA' , $CONHAr^1$, $CONH(CH_2)_nCOOA$, $CONH(CH_2)_nCOOH$, $NHCO(CH_2)_nCOOA$, $NHCO(CH_2)_nCOOH$, $CONH(CH_2)_nNH_2$, $CONH(CH_2)_nNHA$, $CONH(CH_2)_nNAA'$, $CONH(CH_2)_nCN$ und/oder $(CH_2)_nCH(NH_2)COOH$, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Biphenyl,

Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl, 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, OA, OH, Ar^1 , SH, $S(O)_mA$, Hal, NO_2 , CN, COA, COOA, COOBenzyl, $CONH_2$, CONHA, CONAA', SO_2NH_2 , NH_2 , NHA, NAA', $NHSO_2A$ und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A, OA, OH, Hal, CN und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein kann,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-3 nicht-benachbarte CH_2 -Gruppen durch O, S, SO, SO_2 , NH, NMe oder NEt und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,

Alk¹, cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen oder Cycloalkylalkylen,

Alk¹ Alkenyl oder Alkynyl mit 2-6 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie deren Salze.

25. Verbindungen nach Anspruch 24, worin

R^1 H, A, $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONAA'$, Hal, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHA$, $(CH_2)_nNAA'$, CN, NO_2 , $(CH_2)_nAr$, OAr, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nHet$, COHet, $C\equiv C-CH_2SiA_2A'$, $C\equiv CH$, $C\equiv C-A$, $CH=CH-Ar^1$, $CH=CH-COOA$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $O(CH_2)_nOH$, $NH(CH_2)_nOH$, $O(CH_2)_nOA$, $NH(CH_2)_nOA$, $O(CH_2)_nNHA$, $NH(CH_2)_nNHA$, NR^4R^5 oder $(CH_2)_nCOOA$,

R^2 H, Methyl, Ethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 2-(Pyridin-2-ylamino)-ethyl oder Benzyl,

R^3 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Phenyl, Benzyl, Furyl-2-ylmethyl, $HC\equiv C-CH_2-$, 2-Methoxy-ethyl, 3-Trifluormethyl-benzyl, Pyridin-2- oder 3-ylmethyl, 2-, 3- oder 4-Fluor-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzyl, 2-, 3- oder 4-Methylbenzyl, 3-Chlor-6-methoxy-benzyl, N,N-Dimethylamino-carbonylmethyl, 4-([1,2,4]Triazol-1-ylmethyl)-benzyl, 3-(Pyridin-3-yl)-benzyl, 3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyl, 4-(Triazol-1-yl)-benzyl,

3-(Morpholin-4-yl)-benzyl, 3-(Pyrimidin-5-yl)-benzyl, 3-(Morpholin-4-ylmethyl)-benzyl, Cyclopropylmethyl, 2-Cyanethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, Cyclohexyl, 3- oder 4-(Methylsulfonylamino)-benzyl, 4-(Methylsulfonylaminomethyl)-benzyl, Benzo[1,4]dioxan-6-ylmethyl, Morpholin-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 2-Methoxyethyl, 1,3,5-Trimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl, 2-Methylsulfanil-ethyl, 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl, 2-(N-Ethyl-N-methyl-amino)-ethyl, 2-Diethylamino-ethyl, 1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl, Chinolin-5- oder 8-yl, 2-Methylsulfanil-phenyl, Biphenyl-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalin-1-yl, 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 2-Ethynylphenyl oder 1-Methyl-5-trifluormethyl-1H-indazol-3-yl,

R² und R³ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind, auch unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes 1,3-Dihydro-isoin-dolyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Morpholinyl,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA oder (CH₂)_nNAA',

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal, (CH₂)_nOA, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCN, SA, SOA, SO₂A, NO₂, C≡CH, (CH₂)_nCOOH, CHO, (CH₂)_nCOOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NHCOA, CH(OH)A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNAA', (CH₂)_nNAAr¹, O(CH₂)_nHet¹, (CH₂)_nHet¹, COO(CH₂)_nAr¹, (CH₂)_nNHSO₂A, (CH₂)_nOAr¹, O(CH₂)_nAr¹, SO₂NH(CH₂)_nNH₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONHAr¹, CONH(CH₂)_nCOOA, CONH(CH₂)_nCOOH, NHCO(CH₂)_nCOOA, NHCO(CH₂)_nCOOH, CONH(CH₂)_nNH₂, CONH(CH₂)_nNHA, CONH(CH₂)_nNAA', CONH(CH₂)_nCN und/oder (CH₂)_nCH(NH₂)COOH, substituiertes Phenyl, Naphthyl, Tetrahy-dronaphthyl oder Biphenyl,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Hal und/oder OA substituiertes Phenyl, Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Phenyl, A, OH, OA, COOH, COOA, COOBenzyl, CN, COA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Pyridyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imida-zolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzo[1,4]dioxanyl, Chinolyl, Isochi-nolyl, Chinazoliny, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, 1,3-Dihydro-isoin-dolyl, Benzofuranly, Dihydro-benzofu-ranyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Morpholinyl, Azepanyl, Pyrrolidinyl oder Piperidi-nyl,

Het¹ unsubstituiertes oder einfach durch =O (Carbonylsauerstoff) substituiertes Morpholinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1 CH₂-Gruppe durch O und/oder auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, oder cyclisches Alkyl mit 3-8 C-Atomen,

m 0, 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie deren Salze.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen